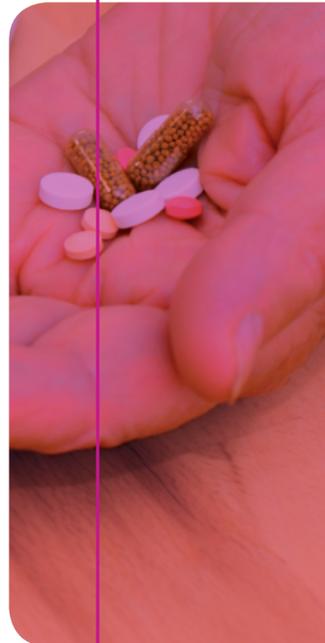
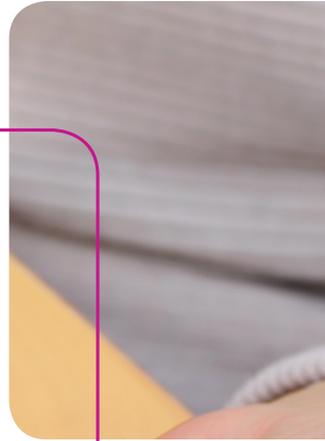


Pharmacologie et thérapeutiques

3^e édition

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT 2.11

Semestres 1, 3 et 5



+ DE 150 SCHÉMAS ET ILLUSTRATIONS

- L'essentiel du cours pour les 3 ans du DEI
- Des mises en pratique
- Plus de 300 QCM et entraînements
- Tous les corrigés détaillés et commentés

Vuibert

Pharmacologie et thérapeutiques

3^e édition

UE 2.11, Semestres 1, 3 et 5

Coordonné par Christine Semler-Collery

Caroline Blanco

Delphine Bourin

Armelle Develay-Rambourg

Sonia Khier

Michèle Knight

Géraldine Leguelinel-Blache

Hélène Poujol

Hélène Richard

Claire Simon

Couverture : **Les PAOistes**

Maquette intérieure : **Domino**

Mise en pages : **Nadine Aymard**

Illustrations : **Marie-Christine Liennard, Valérie Goncalves, Christel Parolini, Domino**

Iconographie : **Virginie Dauvet**

ISBN : 978-2-311-66302-0

La loi française du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple, « toute reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants de l'ancien Code Pénal. « Le photocopillage, c'est l'usage abusif et collectif de la photocopie sans autorisation des auteurs et des éditeurs. Largement répandu dans les établissements d'enseignement, le photocopillage menace l'avenir du livre, car il met en danger son équilibre économique. Il prive les auteurs d'une juste rémunération. En dehors de l'usage privé du copiste, toute reproduction totale ou partielle de cet ouvrage est interdite. Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre français d'exploitation du



droit de copie :

20, rue des Grands-Augustins, F-75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70

© juin 2022, Éditions Vuibert - 5 allée de la 2^e DB - 75015 Paris

www.vuibert.fr

Les auteurs

Ouvrage coordonné par Christine Semler-Collery

Caroline Blanco est pharmacien praticien hospitalier au CH de Bagnols-sur-Cèze.

Delphine Bourin est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Armelle Develay-Rambourg est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Sonia Khier est pharmacien maître de conférences au laboratoire de pharmacocinétique à l'UFR de pharmacie de l'université de Montpellier.

Michèle Knight est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Géraldine Leguelinel-Blache est pharmacien maître de conférences au laboratoire de droit et économie de la santé à l'UFR de pharmacie de l'université de Montpellier et praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Hélène Poujol est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Hélène Richard est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Christine Semler-Collery est cadre de santé à l'Institut de formation en soins infirmiers du CHU de Nîmes.

Claire Simon est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Remerciements

Christine Semler-Collery et l'éditeur remercient chaleureusement **Mathilde Chiappin**, pharmacien assistant spécialiste, secteur pharmacie clinique, cardiologie, CHU de Nîmes, **Christelle Cousin**, pharmacien praticien hospitalier, unité de pharmacie oncologique, Institut de cancérologie du Gard, CHU de Nîmes, **Claire Daumas**, pharmacien assistant spécialiste, secteur pharmacie clinique, Centre d'évaluation et de traitement de la douleur CHU Nîmes, **Lisa Langlumé**, pharmacien assistant spécialiste, secteur pharmacie clinique cardiologie CHU Nîmes, **Chloé Levenbruck**, pharmacien assistant spécialiste, unité de préparation des médicaments, pharmacie clinique en pédiatrie et néonatalogie, CHU Nîmes, pour avoir mis leur expertise au service d'une relecture attentionnée de cette 3^e édition.

Sommaire

1. Rappels de chimie

Étude de cas	6
1. Introduction	8
2. Composition du milieu biologique	8
3. Structure de la matière	9
4. Interactions moléculaires	10
5. Acidité et basicité	11
6. Solubilité	15
7. Incompatibilités physico-chimiques	15
8. Hydrophilie, lipophilie et amphipilie	17
9. Paramètres physico-chimiques d'une solution	18
10. Dilution	19
QCM et entraînement corrigés	25

2. Pharmacocinétique

Étude de cas	27
1. Définition et rôle de la pharmacocinétique	28
2. Trajet du médicament : système ADME	28
3. Interactions médicamenteuses	37
4. Pharmacocinétique clinique	38
5. Chronopharmacocinétique	41
QCM et entraînement corrigés	47

3. Pharmacodynamie

Étude de cas	49
1. Introduction	51
2. Mécanismes d'action spécifique	52
3. Les effets pharmacodynamiques	64
4. Variabilité pharmacodynamique : de la réponse aux médicaments	68
QCM et entraînement corrigés	73

4. Mise sur le marché et réglementation des médicaments

Étude de cas	75
1. Définitions	77
2. Le développement des médicaments	83

3. La mise sur le marché d'un médicament	86
4. La prescription et les ordonnances	90
5. La classification des médicaments et les règles de prescription	93

QCM et entraînement corrigés	103
---	-----

5. Formes galéniques et voies d'administration

Étude de cas	105
1. Introduction	107
2. La voie orale ou <i>per os</i> (par la bouche)	107
3. Les autres voies d'administration naturelles	113
4. Les voies d'administration non naturelles (parentérales)	120
QCM et entraînement corrigés	127

6. Risques et dangers des médicaments

Étude de cas	129
1. Iatrogénie médicamenteuse : définition et enjeux	131
2. Événements indésirables médicamenteux	132
3. Erreurs médicamenteuses	134
4. Mésusage, inobservance et automédication	139
5. Intoxications médicamenteuses	141
6. La pharmacodépendance	142
7. La pharmacovigilance	143
QCM et entraînement corrigés	149

7. Les antibiotiques

Étude de cas	151
1. Introduction	153
2. Les bactéries	153
3. Notions générales sur les antibactériens	154
4. Principales familles d'antibiotiques	159
5. Les antituberculeux	166
QCM et entraînement corrigés	171

8. Les anticancéreux

Étude de cas	173
1. Généralités	175
2. Principes de la polychimiothérapie	177
3. Les principaux traitements médicamenteux du cancer	178
4. Traitements associés	184
5. Effets secondaires des traitements du cancer	185
6. Gestion des médicaments anticancéreux	194
QCM et entraînement corrigés	206

9. Les psychotropes

Étude de cas	209
1. Pathologies psychiatriques et psychotropes	211
2. Les anxiolytiques	213
3. Les hypnotiques	216
4. Les antidépresseurs	217
5. Les neuroleptiques	221
6. Les thymorégulateurs	224
QCM et entraînement corrigés	230
Lexique	232

10. Les antithrombotiques

Étude de cas	233
1. Introduction : thromboses et traitements antithrombotiques	235
2. Physiologie de l'hémostase	235
3. Les anticoagulants (ATC)	238
4. Les antiagrégants plaquettaires	247
5. Les thrombolytiques	248
QCM et entraînement corrigés	253

11. Les antalgiques et anti-inflammatoires

Étude de cas	255
1. La douleur	257

2. Classification des antalgiques	260
3. Anti-inflammatoires	269
QCM et entraînement corrigés	279

12. Les médicaments chez les populations particulières

Étude de cas	281
1. Les personnes âgées	283
2. Les enfants	289
QCM et entraînement corrigés	299

13. Les dispositifs médicaux

Étude de cas	301
1. Généralités	303
2. Réglementation	305
3. Les différentes voies d'abord	311
QCM et entraînement corrigés	326

14. Circuit du médicament dans les établissements de santé

Étude de cas	329
1. Le cadre réglementaire	331
2. Les étapes du circuit du médicament	333
3. Le référencement des produits de santé	340
QCM et entraînement corrigés	345

15. Prescriptions et administration médicamenteuse

Étude de cas	347
1. La prescription médicale	349
2. L'administration médicamenteuse	349
3. La prescription infirmière	354
4. La collaboration et l'administration médicamenteuse	357
5. Les perspectives d'avenir	361
QCM et entraînement corrigés	366

Rappels de chimie

1

ÉTUDE DE CAS

Exposé du cas

Infirmier(ère) en médecine infectieuse, vous accueillez M. R. arrivé ce jour par le service des urgences pour une pneumopathie.

Il est sous oxygénothérapie à 3 L/min avec des lunettes. Il a une température à 38,8 °C, une tension artérielle à 112/71 mmHg, des pulsations à 108/min, une saturation en oxygène à 95 % sous O₂.

Vous devez administrer le traitement médicamenteux qui a été prescrit :

- soluté glucosé à 5 % : 1 L par 24 h ;
- paracétamol : Perfalgan® 1 g, 4 fois par 24 h en IV, flacon de 100 mL, à passer en 20 min ;
- amoxicilline : Clamoxyl® 1 g, 3 fois par 24 h, en IV, poudre à diluer dans une perfusion de glucose à 5 %, 100 mL à passer en 30 min ;
- ofloxacine : Oflocet® 200 mg, 2 fois par 24 h, en IV, flacon de 200 mg, pour 50 mL prêt à l'emploi à passer en 30 min.

Notions

- **Concentration** : correspond à la quantité de matière présente dans un volume. Dans le cas d'une solution de glucose à 5 %, la solution contient 5 g de glucose dans 100 mL d'eau pour préparation injectable (eau PPI). Le pourcentage de glucose correspond à la concentration en glucose dans la solution.
- **Dilution** : diminution de la concentration d'une solution en augmentant le volume de solvant sans changer la quantité de principe actif contenue initialement (soluté). Lorsque l'on dilue du sirop dans de l'eau, augmenter le volume d'eau diminue la concentration du sirop dans l'eau, mais ne diminue pas la quantité de sirop contenue dans le verre.
- **Posologie** : règle d'administration d'un médicament sur 24 h, quantité et rythme d'administration. Dans le cas du paracétamol (Perfalgan®), la quantité ou dose administrée en une prise correspond à 1 g ou 2 g et le rythme ou la fréquence d'administration peut varier de 1 fois à 4 fois par jour au maximum.
- **Dosage** : quantité de principe actif, exprimée en masse, contenue dans un médicament (un comprimé, une gélule, des gouttes ophtalmiques, une solution buvable ou injectable, etc.). En chimie, le dosage d'une substance chimique permet de déterminer la quantité de substance (corps pur) contenue dans un mélange (corps composé).

Questions (Réponses page 25)

- 1 • Quels sont les débits, en gouttes/min, à programmer pour administrer les traitements intraveineux suivants : soluté glucosé à 5 %, Perfalgan[®], Clamoxyl[®], Oflocet[®] ?
- 2 • Le glucose à 5 % peut-il être utilisé comme solvant pour tous les médicaments ?
- 3 • Quelles sont la classe thérapeutique, la posologie, le dosage et la voie d'administration du médicament suivant : amoxicilline Clamoxyl[®] 1 g, 3 fois par 24 h, en IV, poudre à diluer dans une perfusion de glucose à 5 %, 100 mL à passer en 30 min ?

Analyse critique

→ Le rôle de l'infirmier(ère) consiste à rechercher la compatibilité entre les médicaments dans les situations de polymédication afin d'évaluer :

- la nécessité de prévoir deux voies d'administration différentes ;
- la nécessité d'effectuer un rinçage de la tubulure avant de prévoir l'injection suivante.

→ L'infirmier(ère) évalue également la compatibilité :

- entre le principe actif à diluer et le solvant afin de ne pas provoquer de réaction chimique rendant dangereuse l'administration du médicament ;
- entre le principe actif à injecter et le matériel nécessaire pour réaliser l'injection : tubulure, conditionnement (poche).

→ L'infirmier(ère) doit également respecter les conditions de conservation optimales du produit afin de ne pas altérer son efficacité (température, lumière). Il(elle) utilise des ressources crédibles afin d'obtenir des informations fiables : le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le dictionnaire Vidal, les bases de données Thésorimed (Assurance maladie) et Stablis (Infostab), les pharmaciens.

L'ESSENTIEL DU COURS

1. Introduction

- Par définition, la **chimie** est l'étude des éléments chimiques et des composés qu'ils forment en s'associant entre eux.
- Un **élément chimique** correspond à une espèce chimique simple ou « **corps pur** » qui ne peut pas être décomposée en substances chimiques plus simples.
- La plupart des substances rencontrées dans la nature sont des mélanges ou « **corps composés** » qui contiennent plusieurs éléments chimiques.
- Un **médicament** est constitué de substances chimiques capables d'interagir avec les constituants des milieux biologiques :
 - les **principes actifs** contenus dans un médicament sont responsables de l'activité pharmacologique et des effets thérapeutiques ;
 - les **excipients** sont des agents nécessaires à la formulation galénique du médicament (colorant, conservateur, agent de charge).

(🔍) ZOOM SUR...

Les oligo-éléments

Les oligo-éléments sont des éléments minéraux purs présents en très petites quantités dans les organismes vivants. Un excès ou une carence en oligo-éléments peut entraîner des troubles physiologiques graves et parfois mortels.

2. Composition du milieu biologique

- Le milieu biologique est un milieu qui se trouve au sein d'un organisme vivant. Il est constitué de :
 - **liquides** ou fluides tels que le sang, les urines, les sucs digestifs ;
 - **tissus** (osseux, musculaire, nerveux) ;
 - **cellules** (musculaires, nerveuses, épithéliales).
- Les **substances biochimiques** qui font partie du milieu biologique sont :
 - les **ions**, qui sont des espèces chimiques chargées soit positivement (cations), soit négativement (anions). Par exemple, le sodium Na^+ est un cation et le chlorure Cl^- est un anion ;
 - les **macromolécules**, qui sont en général de grosses molécules présentant un enchaînement répétitif des mêmes constituants. Parmi elles, se trouvent les **protéines**, qui sont caractérisées par un enchaînement d'acides aminés (alanine, tyrosine, etc.), les **polysaccharides**, qui appartiennent à la famille des glucides (sucres) et qui sont constitués d'un enchaînement de monosaccharides (glucose, fructose, galactose), les **lipides**, qui sont constitués d'acides gras, et les **acides nucléiques** (ADN, acide désoxyribonucléique, et ARN, acide ribonucléique), qui sont constitués de nucléotides (adénine, thymidine, cytosine, guanine, uracile).
- La **matière non vivante** comprend les atomes, les ions et les molécules alors que la **matière vivante** comprend les cellules, les tissus, les organes et organismes.

3. Structure de la matière

A - Structure de l'atome

→ La matière est constituée d'atomes.

→ Un atome est formé d'un **noyau**, constitué de **nucléons** c'est-à-dire de **protons** et de **neutrons**, et d'un ou plusieurs électrons qui gravitent autour du noyau (nuage électronique). Les électrons sont des particules chargées négativement. Les **protons** sont des particules chargées positivement.

Les **neutrons** sont des particules neutres (ne portant pas de charge électrique).

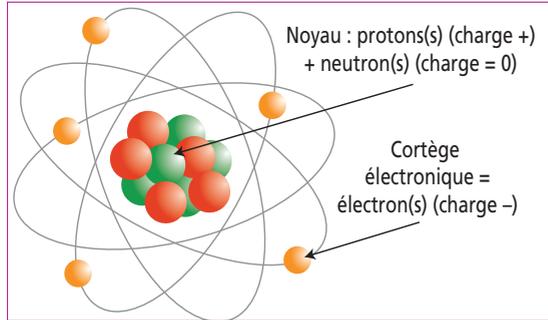
Un atome est électriquement **neutre** car il contient autant d'électrons que de protons.

→ Un atome est identifié par un symbole X , et caractérisé par son **numéro atomique Z** (ou nombre de protons) et son **nombre de masse A** (ou nombre de nucléons c'est-à-dire le nombre de protons et de neutrons).

On note un atome : ${}^A_Z X$

→ Les atomes diffèrent entre eux par leur nombre de protons, de neutrons ou d'électrons. Il existe un peu plus d'une centaine d'éléments chimiques référencés comme ayant des compositions atomiques différentes.

→ Les **éléments chimiques** sont classés dans le **tableau périodique de Mendeleïev** dans lequel ils sont ordonnés par numéro atomique croissant et organisés en fonction de leurs propriétés chimiques. Depuis sa dernière mise à jour en 2016, il comporte 118 éléments. Cette classification périodique des éléments chimiques est une référence universelle.



Doc. 1 : Représentation d'un atome

→ Deux atomes ayant le même nombre de protons mais un nombre de neutrons différent sont appelés des **isotopes**. La majorité du carbone présent sur Terre est le carbone 12, chiffre qui correspond à son nombre de masse A . Un de ses isotopes les plus connus est le carbone 14 qui permet de dater le décès des êtres vivants (datation au carbone 14).

→ La **masse atomique** d'un élément est la moyenne des masses atomiques de tous ses isotopes. Elle est donnée par le nombre de masse A (en unités de masse atomique), l'essentiel de la masse de l'atome se trouvant dans le noyau.

→ Les quatre atomes constituant les organismes vivants sont le **carbone (C)**, l'**hydrogène (H)**, l'**oxygène (O)** et l'**azote (N)**.

Isotope	${}^{12}_6\text{C}$	${}^{13}_6\text{C}$	${}^{14}_6\text{C}$
Période	Stable	Stable	5 730 ans
%	98,9 %	1,1 %	Traces

Doc. 2 : Les isotopes du carbone

B - Structure des molécules

→ Une molécule est l'assemblage chimique électriquement neutre d'**au moins deux atomes**. Les atomes peuvent en effet partager des électrons et se lier entre eux.

- Une molécule est généralement **plus stable** que les atomes seuls.
- Chaque atome a un nombre de **liaisons** possibles bien défini : quatre pour le carbone, trois pour l'azote, deux pour l'oxygène et une pour l'hydrogène.
- Une molécule est représentée par sa **formule brute**. Celle-ci indique la composition de la molécule, c'est-à-dire les atomes qui la composent et leurs nombres respectifs.

Exemple : l'ammoniac NH_3 est composé d'un atome d'azote (N) et de trois atomes d'hydrogène (H).

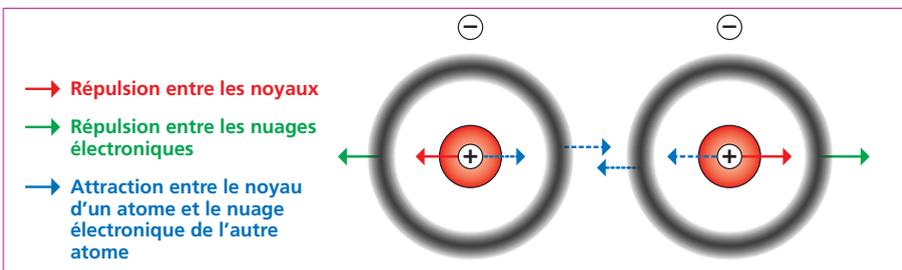
La formule brute d'un ion, comme celle d'une molécule, indique sa composition, mais aussi sa charge électrique.

Exemple : l'ion carbonate CO_3^{2-} est porteur de deux charges négatives.

4. Interactions moléculaires

A - Introduction

- Une **réaction chimique** est un processus au cours duquel il y a transformation de matière, c'est-à-dire changement de composition de la matière. Une réaction chimique est caractérisée par la rupture ou la formation de liaisons entre les éléments chimiques.
 - Une **liaison chimique** correspond à une interaction entre deux ou plusieurs atomes, au cours de laquelle plusieurs forces sont mises en jeu :
 - une **force d'attraction** entre le noyau (chargé positivement) d'un atome et les électrons (chargés négativement) de l'autre atome ;
 - une **force de répulsion** entre les noyaux (chargés positivement) des deux atomes.
- Il existe une **position d'équilibre** pour les deux atomes où les forces d'attraction et de répulsion se compensent et s'annulent.



Doc. 3 : Représentation des forces d'attraction et de répulsion entre deux atomes

- Il existe **différents types d'interactions** qui sont plus ou moins stables au cours du temps.

B - Les liaisons fortes

Pour rompre une liaison chimique forte, il faut fournir une grande quantité d'énergie. Ce sont donc des **liaisons très stables**.

- La **liaison covalente** résulte de la mise en commun de deux électrons, appartenant à deux atomes distincts A et B.



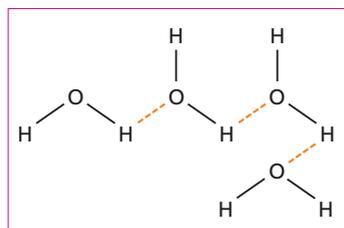
→ La **liaison ionique** résulte d'un transfert d'un ou plusieurs électron(s) entre deux ions. L'un des ions joue le rôle de donneur d'électron(s) (cation A^+) et l'autre joue le rôle d'accepteur d'électron(s) (anion B^-).



C - Les liaisons faibles

→ La **liaison hydrogène** est une liaison entre un atome d'hydrogène et un autre atome (azote, oxygène ou fluor). C'est une liaison de faible énergie donc **instable**. Elle relie notamment deux molécules d'eau.

→ La **liaison de van der Waals** est une interaction de faible intensité au cours de laquelle aucun électron n'est mis en commun entre les deux atomes. C'est une **liaison de nature électrique**, et non une liaison chimique car les électrons restent sur leurs atomes (ou molécules) respectifs.



Doc. 4 : Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau (H_2O)

(Z) ZOOM SUR...

La constante de dissociation

La plupart des liaisons chimiques peuvent se former et se rompre : elles sont dites **réversibles**. Ces phénomènes dépendent de l'**affinité**, c'est-à-dire de la capacité des atomes ou des molécules à se lier. Cette affinité se mesure par l'inverse de la **constante de dissociation**, notée **Kd**, égale au rapport de la vitesse de dissociation sur la vitesse de liaison entre deux molécules. Ainsi, plus Kd est petite, plus la vitesse de liaison est grande par rapport à la vitesse de dissociation et plus l'affinité est grande.

5. Acidité et basicité

A - L'eau

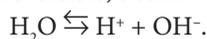
→ L'eau est essentielle à la vie. C'est le composé inorganique le plus abondant du monde vivant. Elle représente 60 à 80 % du volume des cellules vivantes. Près de 60 % à 70 % de la masse corporelle d'un être humain adulte est constitué d'eau, ce qui correspond à environ 45 L chez une personne de 70 kg. Ainsi, les réactions chimiques sont souvent réalisées dans l'eau et les milieux biologiques naturels sont des milieux aqueux.

→ L'eau est un **solvant** capable de dissocier les liaisons ioniques. La dissociation de l'eau en ions est appelée **hydrolyse**.

L'eau a également un rôle de **véhicule** capable de transporter les molécules dans l'organisme (nutriments, gaz respiratoires, déchets métaboliques).

→ Une molécule d'eau peut créer des liaisons hydrogène avec des molécules voisines.

→ Elle peut se dissocier en un ion H^+ (proton) et un ion OH^- (ion hydroxyde). L'équation de cette réaction chimique, qui est réversible, s'écrit :



B - Acides et bases

a. Définitions

→ Les acides et les bases sont des électrolytes capables de s'ioniser et de se dissocier dans l'eau.

→ Au sens de Brønsted-Lowry :

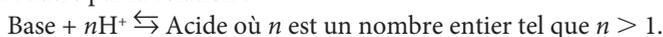
– un **acide** est une espèce chimique capable de **céder** un ou plusieurs protons (H^+) ;

– une **base** est une espèce chimique capable de **capter** un ou plusieurs protons.

→ Un acide capable de céder un seul proton est appelé un **monoacide**, deux protons, un **diacide**, et plusieurs protons, un **polyacide**.

→ Une base capable de capter un seul proton est appelée une **monobase**, deux protons, une **dibase**, et plusieurs protons, une **polybase**.

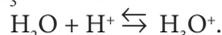
→ Un **couple acide/base** correspond à un acide et une base « conjugués » c'est-à-dire associés l'un à l'autre par la relation :



Exemple : couple acide/base H_2SO_4 / SO_4^{2-} : H_2SO_4 (acide sulfurique) est l'acide conjugué de SO_4^{2-} (ion sulfate) et SO_4^{2-} est la base conjuguée de H_2SO_4 : $SO_4^{2-} + 2 H^+ \rightleftharpoons H_2SO_4$.

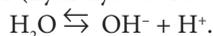
b. Cas particulier de l'eau

→ En solution aqueuse, le proton perdu par un acide se combine avec une molécule d'eau H_2O pour former l'ion oxonium H_3O^+ selon la réaction :



L'eau est donc **une base** dont l'acide conjugué est l'ion oxonium H_3O^+ : couple H_3O^+/H_2O .

→ Mais l'eau peut aussi se dissocier (hydrolyse de l'eau) :



L'eau est donc aussi **un acide** dont la base conjuguée est l'ion hydroxyde OH^- : couple H_2O/OH^- .

→ Ainsi, l'eau peut se comporter comme un acide et comme une base : on dit que l'eau est un **ampholyte** ou encore une espèce **amphotère**.

(🔍) ZOOM SUR...

L'écriture des équations des réactions chimiques

– **Réaction chimique partielle** : la double flèche \rightleftharpoons représente le caractère réversible de la réaction. Il s'établit un équilibre acido-basique entre les formes acide et basique présentes en solution.

– **Réaction chimique totale** : une seule flèche est représentée, dans le sens de la transformation.

C - Force d'un acide ou d'une base

→ On distingue :

– des **acides forts** (ex : acide chlorhydrique HCl), qui libèrent facilement leur proton et dont la dissociation dans l'eau est totale ;

– des **acides faibles** (ex. : aspirine ou acide acétylsalicylique ; acide acétique CH_3COOH qui est un antiseptique), qui libèrent plus difficilement leur proton et pour lesquels la dissociation dans l'eau est partielle.

→ De la même manière, il existe :

- des **bases fortes** (ex. : soude NaOH), qui captent très facilement un ou plusieurs protons ;
- des **bases faibles** (ex. : morphine, lidocaïne), qui captent plus difficilement un ou plusieurs protons.

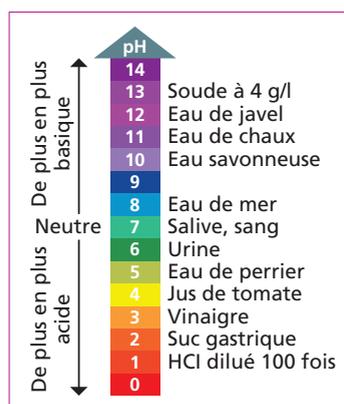
→ Chaque couple acide/base est caractérisé par une **constante d'acidité K_a** (ou constante de dissociation de l'acide) qui mesure la force de la forme acide du couple (K_a est la constante d'équilibre de la réaction de l'acide avec l'eau à 25 °C).

- En pratique, on utilise le **pKa**, défini par $pK_a = -\log [K_a]$ et donné par des tables.
- Plus la valeur de K_a est grande ou celle du pKa faible, plus l'acide est fort.
- Dans l'eau, l'acide le plus fort est H_3O^+ ($pK_a = 0$ pour le couple H_3O^+/H_2O). Dans l'eau, la base la plus forte est OH^- ($pK_a = 14$ pour le couple H_2O/OH^-).

D • Solutions acides et basiques

→ Le **pH (potentiel hydrogène) d'une solution aqueuse** rend compte de sa teneur en ions oxonium H_3O^+ , donc du caractère acide ou basique de cette solution.

- Il est défini par : $pH = -\log [H_3O^+]$.
- Sa valeur est comprise entre 0 et 14 en solution aqueuse (► Doc. 5). Cette valeur n'a pas d'unité de mesure.
- Le pH de l'eau pure à 25°C est égal à 7, c'est la référence d'une solution neutre ($[H_3O^+] = [OH^-]$). Quand $pH < 7$ la solution est acide ; quand $pH > 7$ la solution est basique.



► Doc. 5 : Échelle de pH



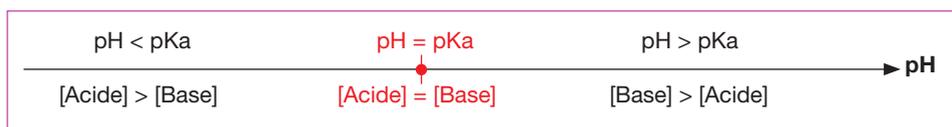
EN PRATIQUE

Mesure du pH

- La mesure du pH peut se faire de manière rapide mais approximative en trempant un morceau de **papier pH** dans une solution. Il se colore alors en fonction du pH de la solution. Il suffit de comparer cette couleur avec les couleurs indiquées sur la boîte pour connaître le pH.
- Il existe une méthode de mesure plus précise en laboratoire qui consiste à utiliser un **pH-mètre**.

→ Dans le cas d'un acide ou d'une base faible, le pH de la solution dépend également du pKa du couple acide/base car la dissociation des ions n'est pas totale dans l'eau pure. Le pH du milieu et le pKa du couple acide/base AH/A^- sont liés par la formule :

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right).$$



► Doc. 6 : Diagramme de prédominance des espèces chimiques acides et basiques d'un couple acide/base

E - Solutions tampons

→ Une **solution tampon** est une solution qui conserve un pH à peu près constant si on lui ajoute de faibles quantités d'acide ou de base ou si on la dilue. L'effet tampon s'oppose aux variations du pH d'un milieu.

Ces solutions sont généralement constituées d'un mélange dans des proportions comparables d'un acide faible et de son sel (ou d'une base faible et de son sel).

→ Il existe une grande variété de solutions tampons.

Chez l'être humain, le système tampon physiologique acide carbonique/bicarbonate ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$) permet de maintenir le **pH sanguin entre 7,35 et 7,45**.



EN PRATIQUE

Précautions d'emploi des médicaments acides et basiques

- Il ne faut pas administrer des médicaments très acides et très basiques par la même voie en simultané pour éviter la formation d'un précipité. Par exemple, on n'administrera pas en simultané du furosémide Lasilix® (pH = 8 à 9,3) avec de la ciprofloxacine Ciflox® (pH = 3,9).
- En cas d'administration par voie intraveineuse, poser :
 - soit deux voies d'abord ;
 - soit une seule voie si un rinçage par le garde-veine est effectué après avoir administré le premier médicament et avant d'administrer le deuxième.
- Les bicarbonates (pH > 8,5) ne doivent pas être administrés en présence d'un médicament acide car cela génère un dégagement gazeux (gaz carbonique).



EN PRATIQUE

Choix du solvant

Les solvants doivent être **adaptés en fonction du principe actif à administrer**.

- Ainsi, les solutions de glucose à 5 % (G5), qui ont un pH compris entre 4 et 4,5, sont utilisées pour diluer les médicaments acides.
- Au contraire, les solutions de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% (sérum physiologique) sont utilisées pour diluer les médicaments basiques.

Médicaments basiques	Médicaments acides
aciclovir Zovirax®	amiodarone Cordarone®
furosémide Lasilix®	ciprofloxacine Ciflox®
ganciclovir Cymévan®	dobutamine Dobutamine®
phénytoïne Dilantin®	midazolam Hypnovel®
cotrimoxazole Bactrim®	norépinéphrine Noradrénaline®

Doc. 7 : Exemples de médicaments dont les principes actifs sont des bases ou des acides

6. Solubilité

→ La **solubilité** d'une substance (**soluté**) rend compte de sa capacité à se dissoudre dans une autre substance (**solvant**), pour former un mélange homogène (**solution**).

→ Elle est égale à la masse maximale du soluté qui peut être dissoute par unité de volume du solvant donné. Au-delà de cette valeur, la solution est dite **saturée** car le solvant n'est plus capable de dissoudre le soluté. Le soluté peut alors précipiter en solution.

ZOOM SUR...

La nature des solutés et des solutions

- Un soluté peut être solide (sel NaCl dans l'eau de mer), liquide (éthanol EtOH dans un alcool) ou gazeux (gaz carbonique CO₂ dans une boisson gazeuse).
- Une solution est une phase homogène. En fonction de la nature de son solvant (le constituant principal), elle peut être :
 - aqueuse si le solvant est de l'eau ;
 - alcoolique si le solvant est de l'alcool (éthanol) ;
 - lipidique si le solvant est un corps gras (huile de ricin).

7. Incompatibilités physico-chimiques

A - Introduction

→ Il existe plusieurs types d'incompatibilités physiques et/ou chimiques, plus ou moins visibles à l'œil nu, qui peuvent altérer l'efficacité d'un médicament ou générer un effet toxique délétère.

→ Cette notion ne doit pas être confondue avec la notion d'interaction médicamenteuse qui est le résultat de l'administration de deux ou plusieurs médicaments simultanément et qui peut se traduire par une modification de l'effet pharmacologique attendu.

→ Une bonne connaissance des phénomènes physico-chimiques permet de prévoir d'éventuelles incompatibilités et d'éviter l'association de certains médicaments lors de la mise en place d'un traitement complexe (c'est-à-dire d'une polymédication).

B - Les incompatibilités les plus fréquentes

Les incompatibilités les plus fréquemment rencontrées sont la conséquence de réactions chimiques de **photolyse** (décomposition chimique par la lumière), d'**hydrolyse** (décomposition chimique par fixation des ions H⁺ et OH⁻ provenant de la dissociation de l'eau), de **précipitation**, de **complexation** et d'**oxydoréduction**.



EN PRATIQUE

Règles de photoprotection

- La mention « Protéger de la lumière » ou « À conserver à l'abri de la lumière » ne concerne que le stockage du médicament (ex. : amphotéricine ↔ Fungizone®, furosémide ↔ Lasilix®).
- La mention « À conserver et à administrer à l'abri de la lumière » est plus rare. C'est le cas par exemple de la nifédipine Adalate® pour laquelle il faut utiliser une seringue et une tubulure opaques.

→ La **précipitation** correspond à la formation rapide d'un précipité, c'est-à-dire d'un sel (cristal solide souvent visible à l'œil nu) qui est électriquement neutre.

- Ce phénomène peut survenir lors d'un changement de pH du milieu ou lors de la saturation d'une solution en soluté.
- Par exemple, une solution de mannitol à 10 % est stable alors qu'une solution de mannitol à 20 % est proche de la saturation. Sa précipitation est possible si la température ambiante diminue en dessous de 15 °C. Il est alors nécessaire de dissoudre le précipité en chauffant le produit au bain-marie (si celui-ci n'est pas thermosensible) et de mettre un filtre en ligne pour éviter l'administration d'une solution dans laquelle subsisterait du précipité.



Doc. 8 : Précipités de sels



EN PRATIQUE

Risques liés à la précipitation

La précipitation de sels dans une solution administrée au patient peut entraîner des risques d'obstruction des cathéters, d'embolie potentiellement mortelle (interruption soudaine de la circulation de sang ou de lymphes) ou encore de dépôts de cristaux dans certains organes.

→ La **complexation** correspond à la formation de complexes insolubles issus de la formation de liaisons entre un atome métallique et d'autres espèces chimiques (atomes ou molécules).

- Il peut s'en suivre une perte d'efficacité et/ou la formation de composés toxiques.
- Par exemple :
 - les quinolones et les cyclines forment des complexes avec l'aluminium ou le magnésium lors de leur utilisation concomitante avec des antiacides, des laxatifs ou des produits laitiers, ce qui aboutit à une moindre efficacité anti-infectieuse ;
 - la ceftriaxone Rocéphine® forme des complexes avec des ions métalliques tels que le calcium (Ca^{2+}). Des observations de décès chez des nouveau-nés ont été associées à la précipitation de complexes de ceftriaxone et de calcium dans les poumons et les reins.



EN PRATIQUE

Incompatibilités et nutrition parentérale

- Il ne faut pas administrer en Y une poche de nutrition parentérale en même temps que des médicaments basiques (risque de précipitation), des électrolytes (sels de calcium, magnésium ou phosphate) ou de la ceftriaxone Rocéphine® (complexation avec des ions métalliques).
- Il ne faut jamais administrer de la ceftriaxone en Y avec du calcium, ni administrer de calcium si le nouveau-né a reçu de la ceftriaxone dans les 48 h précédentes.

→ La **réaction d'oxydoréduction** ou réaction « redox » est une réaction chimique au cours de laquelle se produit un échange d'électrons. L'espèce chimique qui capte les électrons est appelée oxydant et celle qui les cède est appelée réducteur.

L'adrénaline est sensible à l'oxydation, c'est pourquoi le médicament contient un antioxydant, le disulfite, pour éviter sa dégradation.

C - Autres incompatibilités

→ D'autres incompatibilités peuvent se produire : **rupture d'émulsion** ou **changement de coloration**.

• Certaines substances peuvent en effet déstabiliser une émulsion en faisant fusionner les gouttelettes qui la composent jusqu'à obtenir une séparation irréversible des deux phases : c'est le **phénomène de coalescence**.

Exemple : l'administration simultanée par la même voie d'abord veineux de propofol Dipri-
van® 1 % émulsion injectable et d'un sel de calcium ou de magnésium provoque une rupture
d'émulsion.

• Le **changement de coloration** d'un produit est le résultat d'un changement dans la struc-
ture moléculaire du médicament.

Exemple : l'administration simultanée de doxorubicine Adriblastine® et de ganciclovir
Cymévan® entraîne la formation d'une coloration pourpre.

→ Enfin, certaines incompatibilités concernent des problèmes d'**adsorption** du médica-
ment par du matériel de conditionnement, c'est-à-dire de fixation sur les surfaces solides
(résines, gel de silice par exemple).

Exemple : la trinitrine Lénital® peut être adsorbée dans les tubulures en PVC (chlorure de
polyvinyle) ou en polyuréthane. Pour éviter une perte d'efficacité de la trinitrine, il est recom-
mandé d'utiliser des conditionnements en polyéthylène ou en polypropylène.

→ À l'inverse, une **désorption**, c'est-à-dire l'extraction d'un composant du conditionne-
ment, peut être observée.

Exemple : la paclitaxel Taxol® peut libérer un plastifiant contenu dans une poche de PVC.



EN PRATIQUE

Les phénomènes d'adsorption et de désorption des médicaments vis-à-vis de leur contenant
peuvent être évités en utilisant des conditionnements en verre ou en polypropylène.

8. Hydrophilie, lipophilie et amphiphilie

A - Composés hydrophiles

→ Un **composé hydrophile** (« qui aime l'eau ») ou lipophobe (« qui n'aime pas les corps
gras ») est un composé miscible à l'eau ou à une solution aqueuse, c'est-à-dire **soluble dans
les milieux aqueux**.

Exemples : les molécules ionisées et le paracétamol.

→ Les composés hydrophiles sont **insolubles** dans des solvants apolaires comme les **corps
gras**.

→ Les composés hydrophiles possèdent des groupements d'atomes qui ont des **propriétés
polaires** (ex. : les groupements OH ou CO), c'est-à-dire que les charges électriques ne sont
plus réparties de manière homogène entre les atomes.

B - Composés lipophiles

→ Un **composé lipophile** (« qui aime les corps gras ») ou hydrophobe (qui n'aime pas l'eau) est un composé miscible aux solutions huileuses, c'est-à-dire **soluble dans les solutions huileuses**.

Exemples : les molécules non ionisées, les acides gras ou le fentanyl Durogésic®. Ces molécules peuvent franchir la membrane lipidique de la cellule et pénétrer à l'intérieur.

→ Les composés lipophiles possèdent des groupements d'atomes qui ont des **propriétés apolaires** (ex. : les groupements CH) c'est-à-dire que la distribution des charges électriques est homogène et équilibrée sur toute la molécule.

→ Les composés lipophiles sont **insolubles** dans les solvants polaires comme l'eau.

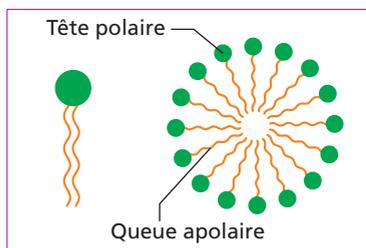
C - Composés amphiphiles et liposomes

→ Certaines molécules sont à la fois hydrophiles et lipophiles : ce sont des **molécules amphiphiles**. Il coexiste au sein de la même molécule un pôle polaire (capable de réaliser des liaisons avec l'eau) et un pôle apolaire (capable de réaliser des liaisons avec des corps gras).

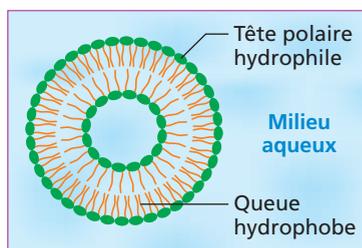
→ Dans l'eau ou en milieu aqueux, les molécules amphiphiles se réorganisent et forment spontanément des **micelles**. Ce sont des sphères dont l'intérieur est composé de parties apolaires qui fuient l'eau, alors que les parties ou « têtes » polaires sont orientées vers la surface pour être en contact avec l'eau.

→ Un **liposome** est une vésicule artificielle formée par des bicouches lipidiques concentriques, emprisonnant entre elles des compartiments aqueux. Il a une structure très proche de celle des membranes cellulaires phospholipidiques, ce qui lui permet de fusionner avec elles en libérant le ou les principes actifs qu'il contient.

Exemple : l'amphotéricine B existe sous forme de liposomes dans la spécialité Ambisome®.



Doc. 9 : Représentation du caractère amphiphile d'une molécule (gauche) et d'une micelle (droite)



Doc. 10 : Représentation d'un liposome

9. Paramètres physico-chimiques d'une solution

→ Le **volume (la masse) d'une solution** est égal(e) à la somme des volumes (des masses) du soluté et du solvant.

→ La **concentration molaire C** (ou C_n) d'une solution est égale au **nombre de moles de soluté par unité de volume de la solution**. Elle s'exprime en mol/L ou mol.L⁻¹.

→ La **concentration massique** C_m d'une solution est égale à la **masse de soluté par unité de volume de la solution**. Elle s'exprime en g/L ou $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

→ La **masse molaire** M d'une **substance chimique** est la masse d'une mole de cette substance. Elle s'exprime en grammes par mole (g/mol ou $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Le nombre de moles n d'une substance contenues dans une masse m de cette substance se calcule avec la formule : $n = \frac{m}{M}$.

→ Le **titre** T d'une **solution** est le rapport entre la masse de soluté dans la solution et la masse de cette solution, ou encore le rapport entre le volume de soluté dans une solution et le volume de cette solution. Il s'exprime en % (donc **sans unité**) :

$$T = \frac{\text{masse soluté}}{\text{masse solution}} \times 100 \quad \text{ou} \quad T = \frac{\text{volume soluté}}{\text{volume solution}} \times 100$$

On parle de % masse/masse (m/m) ou de % volume/volume (v/v).



EN PRATIQUE

Le titre est surtout utilisé pour les solutions alcooliques afin de connaître le pourcentage d'alcool présent en solution (titre alcoolique).

→ La **masse volumique** ρ (ou μ) d'une solution est la masse de cette solution par unité de volume de la solution :

$$\rho = \frac{m_{\text{solution}}}{m_{\text{volume solution}}} \times 100$$

Elle s'exprime en g/L ou en kg/m^3 ($1 \text{ L} = 1 \text{ dm}^3$).

Elle dépend des conditions de température et de pression. En raison de la dilatation des composés, elle augmente quand la température augmente.

Elle est généralement donnée pour une température de 20°C et à la pression atmosphérique.

→ La **densité d'une solution** est le rapport entre la masse d'un volume de cette solution à 20°C et la masse du même volume d'eau à 4°C . C'est une grandeur sans dimension (pas d'unité).

C'est aussi le rapport entre la masse volumique de la solution à 20°C et la masse volumique de l'eau à 4°C (à 4°C , $\rho_{\text{eau}} = 1000 \text{ kg}/\text{m}^3$).

10. Dilution

→ Pour préparer un certain volume d'une solution à une concentration donnée, il faut d'abord déterminer la quantité de soluté nécessaire et ensuite compléter par du solvant jusqu'au volume voulu.

→ Pour préparer un volume V_{finale} d'une solution finale (ou « solution-fille ») à une concentration donnée C_{finale} à partir d'une solution initiale (ou « solution-mère ») dont on connaît la concentration C_{initiale} , on détermine le volume V_{initiale} de solution-mère à prélever pour obtenir la concentration C_{finale} voulue à l'aide de la formule suivante :

$$C_{\text{initiale}} \times V_{\text{initiale}} = C_{\text{finale}} \times V_{\text{finale}}$$

→ Après dilution, le volume de la solution a augmenté mais la quantité de substance finale est identique à la quantité de substance initiale. Donc la concentration a diminué.

Le **facteur de dilution F** est égal au rapport entre la concentration initiale et la concentration finale :

$$F = \frac{C_{\text{initiale}}}{C_{\text{finale}}}$$



EN PRATIQUE

La dilution d'une solution au dixième ($1/10^{\text{e}}$) a pour but d'obtenir une solution dont la concentration finale C_{finale} est égale à un dixième de la concentration initiale : $C_{\text{finale}} = C_{\text{initiale}}/10$.

Elle correspond donc à un facteur de dilution $F = C_{\text{initiale}}/C_{\text{finale}} = 10$.

Pour obtenir un volume $V_{\text{final}} = 10$ mL, il faudra donc prélever un volume V_{initial} donné par :

$$V_{\text{initial}} = (C_{\text{finale}} \times V_{\text{final}}) / C_{\text{initiale}} = V_{\text{final}} / 10 = 10 / 10 = 1 \text{ mL de solution initiale.}$$

On devra donc ajouter $V_{\text{solvant}} = V_{\text{final}} - V_{\text{initial}} = 10 - 1 = 9$ mL de solvant.

🔍 ZOOM SUR...

Les agents diluants

L'objectif d'une dilution est de diminuer la concentration initiale (trop élevée) d'un principe actif pour réaliser l'administration d'un médicament à une concentration efficace et moins toxique.

La dilution se fait à l'aide d'**agents diluants** qui peuvent être des solvants :

- **isotoniques** : eau pour préparation injectable (eau PPI), solution injectable de NaCl à 0,9 % ou de glucose à 5 % ;
- **hypertoniques** : solution injectable de glucose à 10 %, 15 %, 20 % ou 30 % ;
- **hypotoniques** : solution injectable de glucose à 2,5 %.



EN PRATIQUE

Débit de perfusion

Un débit D de perfusion est le rapport entre un volume V de solution et un temps T de perfusion :

$$D = \frac{V}{T}$$

Il peut s'exprimer en L/h, mL/h, μ L/min, gouttes/min, etc.

Exemple de conversion : un médicament doit être administré par perfusion à un débit de 150 gouttes/h. À combien de gouttes/min cela correspond-il ?

On utilise la règle d'égalité des « produits en croix ».

$$1 \text{ h} = 60 \text{ min} \leftrightarrow 150 \text{ gouttes}$$

$$1 \text{ min} \leftrightarrow x \text{ gouttes}$$

$$60 \times x = 1 \times 150, \text{ soit } x = 150/60 = 2,5 \text{ gouttes.}$$

Un débit de 150 gouttes/h correspond à un débit de 2,5 gouttes/min.

DU RAISONNEMENT À LA PRATIQUE DE SOINS

Bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments

Préparation / Reconstitution / Dilution

- Effectuer un double contrôle, par un autre agent, des calculs de reconstitution et de dilution
- Vérifier la compatibilité entre le médicament et le solvant de reconstitution ou de dilution (en cas de doute vérification auprès d'un pharmacien)
- Vérifier la compatibilité entre le médicament et le conditionnement dans lequel il est reconstitué et/ou dilué (en cas de doute vérification auprès d'un pharmacien)
- Respecter les précautions d'emploi (manipulation à l'abri de la lumière ou de la chaleur)

Administration

- Contrôler visuellement une solution avant de l'administrer (coloration, précipité)
- Vérifier l'absence d'incompatibilité physico-chimique entre les médicaments administrés en Y ou simultanément
- Vérifier que le matériel d'administration répond aux précautions d'emploi (manipulation à l'abri de la lumière)
- Ne pas administrer par la même voie d'abord veineux des médicaments ayant une grande différence de pH (réaction acide-base, risque de précipitation)
- Placer la connexion en Y la plus proche possible du patient
- Toujours rincer les tubulures entre deux administrations
- Administrer les médicaments dérivés du sang seuls
- Être prudent avec les nutritons parentérales

QCM

Au moins l'une des réponses proposées est exacte.

1. Concernant la structure de la matière :

- a. un élément chimique peut être décomposé en plusieurs substances chimiques plus simples.
- b. la matière est constituée de trois types de particules.
- c. les électrons sont des particules chargées positivement.
- d. les neutrons n'ont pas de charge électrique.

2. Le milieu biologique est composé :

- a. d'ions toujours chargés négativement.
- b. de macromolécules, parmi lesquelles se trouvent les protéines.
- c. uniquement de corps purs.
- d. de lipides appartenant à la famille des polysaccharides.

3. Un atome :

- a. est formé d'un noyau dense chargé négativement.
- b. est formé d'un nuage d'électrons chargés positivement.
- c. est une entité neutre car il a autant d'électrons que de nucléons.
- d. a un nombre bien défini de liaisons possibles.
- e. a un noyau constitué de neutrons et de protons.

4. Le carbone :

- a. peut se lier à maximum quatre atomes.
- b. 14 est l'isotope du carbone le plus répandu sur Terre.
- c. est l'un des quatre atomes constituant les organismes vivants.
- d. fait partie de la classification de Mendeleïev.

5. La liaison :

- a. chimique de deux atomes met en jeu des forces d'attraction et de répulsion.
- b. covalente résulte de la mise en commun de deux électrons issus de l'un des deux atomes.

- c. covalente est une liaison forte très stable.
- d. hydrogène est instable.
- e. ionique résulte d'un transfert d'électron(s) entre deux atomes.

6. L'eau :

- a. est le composé organique le plus abondant dans le monde vivant.
- b. est le solvant qui constitue les solutions aqueuses.
- c. peut se comporter comme un acide.
- d. se dissocie en ions lors d'une réaction d'hémolyse.

7. Un acide est :

- a. un accepteur d'électron(s).
- b. un accepteur de proton(s).
- c. un accepteur d'ions H^+ .
- d. un donneur d'électron(s).
- e. un donneur d'ions H^+ .

8. Concernant l'acidité et la basicité :

- a. une base faible se dissocie partiellement dans l'eau.
- b. une base forte a une équation de dissolution dans l'eau pure représentée par une double flèche.
- c. la force d'un acide est évaluée par le pKd.
- d. l'aspirine est un acide fort.
- e. dans l'eau, la base la plus forte est OH^- .

9. Le pH d'une solution :

- a. permet d'évaluer l'acidité de la solution.
- b. dépend de la concentration en ions H_3O^+ de la solution.
- c. est compris entre 0 et 14.
- d. est d'autant plus élevé que la solution est acide.
- e. est égal à 7 si la solution est neutre.

10. Concernant les solutions tampons et le pH :

- a. une solution tampon s'oppose aux variations de pKa d'une solution.
- b. une solution tampon est constituée d'un mélange d'une même quantité

d'un acide et d'une base conjugués ayant un pouvoir tampon.

- c. les médicaments ayant un pH acide peuvent être administrés dans du sérum physiologique.
- d. les médicaments basiques ont un $\text{pH} < 7$.

11. Une incompatibilité physico-chimique :

- a. est toujours visible à l'œil nu.
- b. peut se produire lors de l'administration simultanée de plusieurs médicaments.
- c. correspond à une interaction médicamenteuse.
- d. peut générer des effets indésirables délétères pour le patient.
- e. peut provenir d'une interaction entre le médicament et son conditionnement.

12. Concernant les incompatibilités physico-chimiques :

- a. la mention « À conserver à l'abri de la lumière » concerne les conditions de stockage et d'administration du médicament.
- b. la précipitation peut s'observer lorsqu'une solution est saturée.
- c. la complexation correspond à la formation de complexes solubles.
- d. un précipité peut être redissout en chauffant la solution au bain-marie.

13. Un oxydant :

- a. est une espèce chimique capable de capter des ions H^+ .
- b. est une espèce chimique capable de capter des électrons.
- c. est un donneur d'électrons.
- d. est un donneur d'ions H_3O^+ .

14. Un composé hydrophile :

- a. est un composé lipophile.
- b. est miscible aux corps gras.
- c. est soluble dans les solutions aqueuses et huileuses.
- d. porte des groupements polaires.
- e. porte des groupements CH.

15. Concernant l'hydrophilie et la lipophilie :

- a. les molécules non ionisées sont des composés hydrophiles.
- b. les molécules non ionisées peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules d'un organisme vivant.
- c. les molécules amphiphiles forment spontanément des micelles.
- d. une micelle peut contenir un principe actif de médicament.
- e. un liposome a une structure très proche de la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires.

16. La concentration :

- a. exprime une quantité par unité de volume.
- b. molaire s'exprime en mol/L.
- c. massique est la masse de solvant par unité de volume de solution.
- d. initiale est égale au produit de la concentration finale par le facteur de dilution.
- e. d'une solution à 10 g/L correspond à une concentration de 10 mg/mL.

17. Concernant les paramètres physico-chimiques d'une solution :

- a. la masse molaire d'une substance chimique permet de calculer une masse à partir d'une quantité de matière.
- b. la densité d'une solution dépend de la masse volumique de cette solution.
- c. la masse volumique est égale au rapport entre la masse de solvant et le volume de la solution.
- d. le volume d'une solution est égal à la somme des volumes du soluté et du solvant.

18. Concernant les équivalences entre les unités :

- a. une cuillère à soupe contient 10 mL.
- b. quatre gouttes de soluté standard correspondent à 0,2 mL.
- c. 1 mg correspond à 1 000 ng.
- d. La masse molaire est notée ρ ou μ .
- e. 1 μL correspond à 1 cm^3 .

→ Réponses page 25

ENTRAÎNEMENT

1. Quelle est la formule chimique brute de l'eau ?
2. Comment peut-on mesurer le pH d'une solution ?
3. Citez une solution tampon physiologique et expliquez son intérêt pour l'organisme humain.
4. Complétez le texte suivant.

Une incompatibilité peut se manifester par la formation d'un visible, le changement visible de un phénomène invisible de d'un composant du conditionnement ou d' du médicament.

5. Attribuez à chaque terme sa définition.

Acides nucléiques / Adsorption / Complexation / Désorption / Liposomes / Micelles / Nombre de masse / Numéro atomique / Précipitation.

- a. Extraction d'un composant du conditionnement par le médicament.
- b. Fixation du médicament à la surface du conditionnement.
- c. Formation d'un composé insoluble.
- d. Formation d'un sel soluble.
- e. Macromolécules constituées par un enchaînement de nucléotides.
- f. Nombre de protons ou d'électrons.
- g. Somme du nombre de protons et de neutrons présents dans le noyau de l'atome.
- h. Sphères organisées en bicouches formées artificiellement par des molécules amphiphiles mises en solution.
- i. Sphères organisées en monocouches formées spontanément par des molécules amphiphiles mises en solution.

6. Un(e) IDE doit administrer 15 mg de paracétamol par kg par prise à un enfant de 24 kg. Combien de cuillères à soupe de paracétamol solution buvable à 2,4 % (m/v) doivent être administrées par prise ?

7. On veut administrer un volume de 250 mL de soluté standard en une heure. Quel doit être le débit en gouttes/min ?

8. Complétez le diagramme ci-dessous en notant dans les encadrés la forme prédominante entre l'acide acétique CH_3COOH et sa base conjuguée CH_3COO^- en fonction du pH de la solution sachant que le pKa de ce couple est de 4,76.



CORRIGÉS

Étude de cas

1 • Le débit du soluté glucosé 5 % est $D = 1 \text{ L}/24 \text{ h}$.

On convertit d'abord 1 L en gouttes :

$$1 \text{ L} = 1\,000 \text{ mL} = 1\,000 \times 20 \text{ gouttes}$$

$$= 20\,000 \text{ gouttes.}$$

On convertit ensuite 24 heures en minutes :

$$24 \text{ h} = 60 \times 24 = 1\,440 \text{ min.}$$

$$D = 20\,000 / 1\,440 = 13,8 \text{ gouttes/min soit un débit}$$

$$D = 14 \text{ gouttes/min en arrondissant par excès.}$$

• Le débit du Perfalgan® est :

$$D = 100 \text{ mL} / 20 \text{ min}$$

$$1 \text{ mL} = 20 \text{ gouttes}$$

$$100 \text{ mL} = 2\,000 \text{ gouttes}$$

$$D = 2\,000 / 20 = 100 \text{ gouttes/min.}$$

• Le débit du Clamoxyl® est :

$$D = 100 \text{ mL} / 30 \text{ min}$$

$$1 \text{ mL} = 20 \text{ gouttes}$$

$$100 \text{ mL} = 2\,000 \text{ gouttes}$$

$$D = 2\,000 / 30 = 66,6 \text{ gouttes/min soit}$$

$$D = 67 \text{ gouttes/min en arrondissant par excès}$$

• Le débit d'Oflocet® est :

$$D = 50 \text{ mL} / 30 \text{ min}$$

$$1 \text{ mL} = 20 \text{ gouttes}$$

$$50 \text{ mL} = 1\,000 \text{ gouttes}$$

$$D = 1\,000 / 30 = 33,3 \text{ gouttes/min soit}$$

$$D = 33 \text{ gouttes/min en arrondissant par défaut}$$

2 • Le glucose à 5 % ne peut pas être utilisé comme solvant pour tous les principes actifs. Par exemple, l'Augmentin®, qui est un antibiotique, ne doit jamais être reconstitué avec du glucose pour préserver son action pharmacologique. Ces informations sont présentes sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

3 • Amoxicilline Clamoxyl® 1 g x 3/24 h en IV, poudre à diluer dans une perfusion de glucose à 5 %, 100 mL à passer en 30 min.

Classe thérapeutique : bêta-lactamines, pénicillines.

Posologie : 1 g x 3/24 heures.

Dosage : flacon de 1 gramme.

Voie d'administration : perfusion intraveineuse.

QCM

1. **b et d.**

→ § 3. A.

Un élément chimique est un corps pur et ne peut donc pas être décomposé (a. faux).

Les électrons sont chargés négativement (c. faux).

2. **b.**

→ § 2.

Les ions peuvent être chargés positivement (cations) ou négativement (anions) (a. faux).

La plupart des substances rencontrées dans la nature sont des mélanges ou corps composés (c. faux).

Les polysaccharides appartiennent à la famille des glucides (sucres) et les acides gras, à la famille des lipides (graisses) (d. faux).

3. **d et e.**

→ § 3. A.

Le noyau d'un atome est chargé positivement (a. faux).

Les électrons sont chargés négativement (b. faux).

Un atome comporte autant d'électrons que de protons (c. faux).

4. **a, c et d.**

→ § 3. A.

Le carbone 12 est l'isotope le plus répandu (b. faux).

5. **a, c, d et e.**

→ § 4. B.

La liaison covalente résulte de la mise en commun de deux électrons issus de chacun de deux atomes différents (b. faux).

6. **b et c.**

→ § 5. A.

L'eau est un composé inorganique (a. faux).

L'eau se dissocie en ions lors de la réaction d'hydrolyse (d. faux).

7. **e.**

→ § 5. B.

8. **a et e.**

→ § 5. B. et 5. C.

La réaction de dissolution d'une base forte dans de l'eau pure est totale. Elle est donc représentée par une simple flèche (b. faux).

La force d'un acide est évaluée par son pKa (c. faux).

L'aspirine est un acide faible (d. faux).

9. a, b, c et e.

→ § 5. D.

Le pH est d'autant plus élevé que la solution est basique (d. faux).

10. b.

→ § 5. D. et 5. E.

Une solution tampon s'oppose aux variations de pH (a. faux).

Les médicaments ayant un pH basique peuvent être administrés dans du sérum physiologique (c. faux).
Les solutions basiques ont un $\text{pH} > 7$ (d. faux).

11. b, d et e.

→ § 7.

Une incompatibilité physico-chimique n'est pas toujours visible à l'œil nu (a. faux).

Une incompatibilité physico-chimique n'est pas une interaction médicamenteuse (c. faux).

12. b et c.

→ § 7. A.

Cette mention concerne uniquement le stockage (a. faux).

La précipitation est la formation de complexes insolubles (d. faux).

13. b.

→ § 7. B.

14. a et d.

→ § 8. A.

Un composé hydrophile est miscible à l'eau et aux solutions aqueuses (b. faux).

Il n'est pas soluble dans les solutions huileuses (c. faux).

Il porte des groupements OH ou CO (e. faux).

15. b, c et e.

→ § 8.

Les molécules non ionisées sont hydrophobes (a. faux).

Un liposome peut contenir un principe actif (d. faux).

16. a, b, d et e.

→ § 9. et 10.

La concentration massique est la masse de soluté sur le volume de solution (c. faux).

17. a, b et d.

→ § 9. A.

La masse volumique est la masse de solution sur le volume de solution (c. faux).

18. b.

→ § 10.

Une cuillère à soupe contient 15 mL (a. faux).

1 mg = 1 000 μg (c. faux).

La masse volumique est notée ρ ou μ (d. faux).

1 mL = 1 cm^3 (e. faux).

Entraînement

1. La formule brute de l'eau est H_2O .

2. Le pH d'une solution peut être mesuré avec du papier pH ou un pH-mètre.

3. Chez l'être humain, le système tampon physiologique acide carbonique/bicarbonate ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$) permet de maintenir le pH sanguin entre 7,35 et 7,45.

4. Une incompatibilité **physico-chimique** peut se manifester par la formation d'un **précipité** visible, le changement visible de **coloration**, un phénomène invisible de **résorption** d'un composant du conditionnement ou d'**adsorption** du médicament.

5. Acides nucléiques : **e.**

Adsorption : **b.** Micelles : **i.**

Complexation : **c.** Nombre de masse : **g.**

Désorption : **a.** Numéro atomique : **f.**

Liposomes : **h.** Précipitation : **d.**

6. Il faut administrer :

$15 \times 24 = 360 \text{ mg} = 0,36 \text{ g}$ de paracétamol. La solution buvable contient 2,4 % de paracétamol soit 2,4 g de paracétamol dans 100 mL de solution.

$2,4 \text{ g} \leftrightarrow 100 \text{ mL}$

$0,36 \text{ g} \leftrightarrow x \text{ mL}$

$2,4 \times x = 0,36 \times 100$

soit $x = (0,36 \times 100)/2,4 = 15 \text{ mL}$.

Il faut donc administrer une cuillère à soupe (15 mL) de solution buvable par prise.

7. On calcule d'abord le volume x en mL qui doit être administré par minute :

$250 \text{ mL} \leftrightarrow 1 \text{ h} = 60 \text{ min}$

$x \text{ mL} \leftrightarrow 1 \text{ min}$

$250 \times 1 = x \times 60$

soit $x = 250/60 \approx 4,17 \text{ mL}$.

On convertit en nombre de gouttes le volume en mL :

$1 \text{ mL} \leftrightarrow 20 \text{ gouttes}$

$4,17 \text{ mL} \leftrightarrow x \text{ gouttes}$

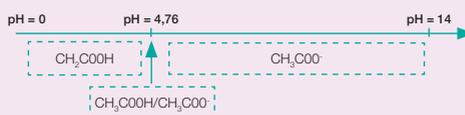
$1 \times x = 4,17 \times 20$,

soit $x = 4,17 \times 20 = 83,4 \text{ gouttes}$.

Le débit doit donc être de 83 gouttes/min.

Le réglage du débit de la pompe ne peut se faire, aujourd'hui, qu'à la goutte près (limite technique de l'appareil).

8.



Pharmacocinétique

2

ÉTUDE DE CAS

Exposé du cas

M. X., âgé de 72 ans, vit dans un EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes). Il est atteint de la maladie de Parkinson.

Afin de traiter sa pathologie, une thérapie à base de Modopar® (lévodopa) a été mise en place. La posologie initiale de M. X. était de 1 gélule de 62,5 mg, 3 fois par jour. Elle est désormais de 3 comprimés de 125 mg par

jour : un comprimé au réveil, un comprimé à 11 h 00 et un comprimé à 18 h 00.

Le personnel soignant a signalé un trouble de la déglutition chez M. X. (toux au cours des repas, difficultés à respirer après les repas).

Afin d'améliorer l'observance du traitement, la forme gélule est remplacée par une forme comprimé orodispersible qui sera également administré à distance des repas.

Notions

- **Comprimé orodispersible** : comprimé à dissoudre dans la bouche ou dans un verre d'eau.
- **Gélule** : forme solide à avaler.
- **Lévodopa** : précurseur de la dopamine (neurotransmetteur). Elle passe dans le tissu cérébral où elle est transformée en dopamine. Elle est utilisée pour pallier le déficit en dopamine dans la maladie de Parkinson. Ce traitement est efficace sur l'akinésie et sur la rigidité.
- **Maladie de Parkinson** : il existe un déficit en dopamine au niveau du système nerveux central chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- **Observance d'un traitement** : se définit par le fait qu'un patient donné respecte la prescription établie par le médecin.

Questions (Réponses page 47)

- 1 • Pourquoi la posologie actuelle de M. X. est-elle différente de la posologie initiale ?
- 2 • Pourquoi ne donne-t-on pas les trois comprimés au même moment ?
- 3 • Pourquoi est-il important de respecter la précaution d'administration « à distance des repas » ?
- 4 • Quel est l'intérêt de passer de la forme gélule à la forme comprimé orodispersible ?

L'ESSENTIEL DU COURS

1. Définition et rôle de la pharmacocinétique

A. Définition de la pharmacocinétique

→ La pharmacocinétique (du grec *pharmakon* = drogue, remède ou venin, *kinetikos* = mouvement) est l'**étude du devenir du principe actif (PA) en fonction du temps**.

→ On s'intéresse donc au **parcours du PA dans l'organisme**, de son administration jusqu'à son élimination. Il peut être décomposé en trois étapes, le **système ADE** (absorption, distribution et élimination).

B. Rôle de la pharmacocinétique

→ Le rôle de la pharmacocinétique est l'étude du système ADE et de la vitesse avec laquelle le PA subit ces trois étapes. Les objectifs :

- identifier la **meilleure voie d'administration** pour le PA ;
- évaluer la **dose à administrer** au patient afin d'être dans l'intervalle thérapeutique ;
- définir le **nombre de prises par jour** pour maintenir une concentration plasmatique efficace ;
- évaluer le **moment optimal pour l'administration** (en fonction de l'alimentation, du moment de la journée) ;
- prévenir certaines **interactions médicamenteuses**.

2. Trajet du médicament : système ADE

A - 1^{re} étape : l'absorption

a. Définition

→ L'absorption est la phase qui permet le passage du PA **de l'extérieur** de l'organisme à la **circulation sanguine générale** grâce à différents **processus physiologiques**. Elle conditionne la quantité finale de PA qui atteint la circulation générale donc les tissus cibles.

→ Les médicaments administrés par **voie extravasculaire** (orale, rectale, intramusculaire, sous-cutanée, sublinguale, pulmonaire, oculaire, etc.) passent par une phase d'absorption.

→ Elle regroupe deux processus : la **résorption** et les **effets de premier passage**.

b. Étape préalable à l'absorption : la libération du PA

→ Pour pouvoir être absorbé, le PA doit se libérer de la forme galénique. Après **désintégration** de la forme galénique, le PA se dissout dans le milieu dans lequel il est administré (ex. : suc gastrique ou intestinal pour la voie orale).

→ Seul le PA **solubilisé** peut passer les barrières biologiques. La solubilité est liée à la **structure physicochimique** de la molécule et du **milieu** qui l'entoure.

c. Résorption : traversée des tissus

- Après solubilisation, le PA peut traverser des tissus. Le passage du PA à **travers les membranes cellulaires** (= bicouches phospholipidiques) d'un tissu se fait principalement :
- **par diffusion passive** : c'est le mécanisme le plus fréquent. Le PA traverse les membranes selon le gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, par simple diffusion. Aucun apport énergétique n'est nécessaire. C'est un mécanisme non saturable ;
 - **par transport actif** : ce mécanisme nécessite l'intervention de transporteurs transmembranaires. Il consomme de l'énergie et peut être saturable.

d. Effet de premier passage

→ Premier passage : première rencontre du PA avec un organe. L'effet de premier passage est la **perte d'une partie de la dose** administrée, **avant** son arrivée dans la circulation générale : perte présystémique, par transformation enzymatique (métabolisation).

→ L'**effet de premier passage hépatique** est le plus important des premiers passages au cours de l'absorption car le foie est doté d'une forte quantité d'enzymes de métabolisation.

→ Il existe également d'**autres effets de premier passage** moins importants :

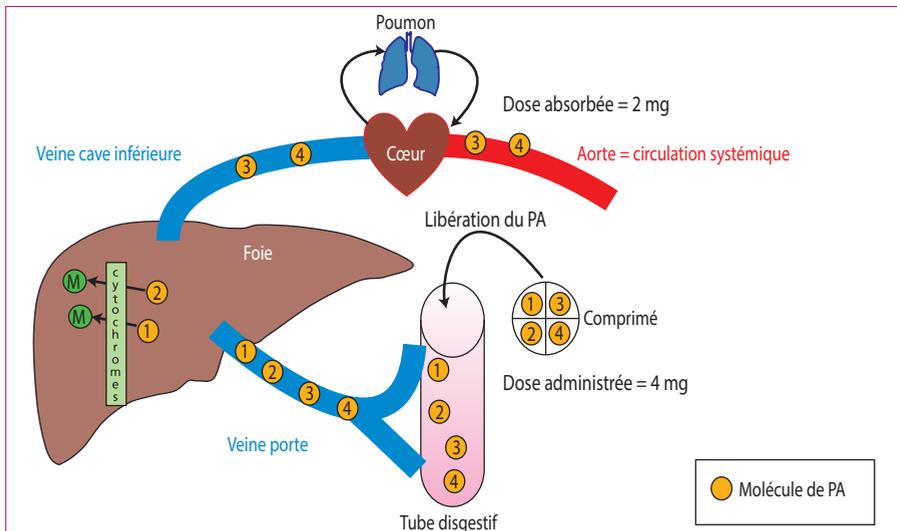
- le premier passage **pulmonaire** ;
- le premier passage **intestinal**.

En effet, les cellules pulmonaires et intestinales sont aussi dotées d'enzymes de métabolisation.

(🔍) ZOOM SUR...

L'effet de premier passage hépatique

Une fraction de la dose administrée par voie orale est métabolisée lors de sa première rencontre avec le foie (passage par le système porte hépatique), avant son arrivée dans la circulation générale. Cette fraction métabolisée n'est pas absorbée, elle n'atteindra jamais les récepteurs pharmacologiques.



Doc. 1 : Effet de premier passage hépatique après l'administration orale d'un PA

e. Facteurs influençant l'absorption

Liés au médicament : propriétés physicochimiques du PA

- **Solubilité** : un PA peu soluble en milieu biologique (aqueux) est peu absorbé. La formulation galénique peut améliorer la solubilité du PA dans le milieu biologique.
- **Lipophilie** : plus un PA est soluble dans les lipides (lipophile), plus le passage par diffusion passive à travers la bicouche phospholipidique est facilité.

Liés au patient : propriétés physiologiques de la zone d'absorption

Suivant la **voie d'administration** choisie, les facteurs physiologiques de la zone tissulaire en contact avec le PA diffèrent, donc l'absorption d'un PA sera plus ou moins **intense** et plus ou moins **rapide**.

Tissu	Favorise l'absorption	Défavorise l'absorption
Surface	Grande (ex. : intestin)	Petite (ex. : estomac)
Épaisseur	Petite (ex. : muqueuses)	Grande (ex. : peau)
Vascularisation	Importante (ex. : muqueuses, intestin)	Faible (ex. : peau)
Durée de contact	Longue (ex. : intestin)	Courte (ex. : œil)

Doc. 2 : Effets des propriétés physiologiques du tissu en contact avec le PA sur l'absorption



EN PRATIQUE

- Un PA administré par **voie sublinguale** (muqueuse très vascularisée, de faible épaisseur) arrive **rapidement** dans la circulation générale (5 min pour la trinitrine).
- Un PA administré par **voie cutanée** doit franchir beaucoup de barrières biologiques avant d'arriver dans la circulation générale. Son arrivée dans la circulation générale sera faible et **lente**.

Liés à l'alimentation

L'alimentation peut empêcher ou retarder l'absorption par :

- interaction entre le PA et le bol alimentaire dans le tractus digestif ;
- compétition entre le PA et les nutriments au niveau des transporteurs intestinaux (transport actif) ;
- modification de la vidange gastrique.

Mais l'alimentation peut également favoriser l'absorption en améliorant la solubilisation du PA dans le milieu.



EN PRATIQUE

Administration de la lévodopa

La lévodopa doit être administrée **à distance des repas**. En effet :

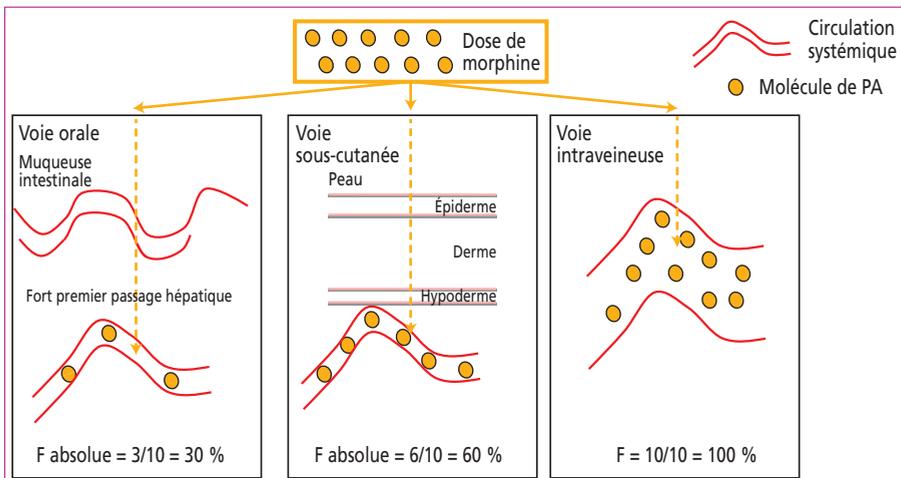
- la prise d'aliments solides ralentit la vidange gastrique donc diminue son pic plasmatique ;
- il peut y avoir une compétition entre la lévodopa et les acides aminés alimentaires au niveau des transporteurs intestinaux.

ZOOM SUR...

La biodisponibilité

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique qui permet de **décrire l'absorption**. On l'évalue grâce à la **fraction (F)** de la dose administrée qui atteint la circulation générale (**F = facteur de biodisponibilité**) et à la **vitesse** avec laquelle elle l'atteint.

- Un PA administré par **voie intraveineuse** est directement déversé dans le courant circulatoire et immédiatement distribué dans les tissus où se trouvent les récepteurs pharmacologiques : il n'y a donc **pas de phase d'absorption**. Ainsi : **F = 100 %** et la **vitesse** d'arrivée dans la circulation générale est extrêmement rapide, on dit qu'elle est **instantanée**. L'effet pharmacologique est donc obtenu rapidement puisqu'il y a une étape de moins (l'absorption) dans le trajet du PA jusqu'à sa cible. C'est pourquoi la voie intraveineuse est la **voie privilégiée en cas d'urgence**.
- Un PA administré par **voie extravasculaire** doit être absorbé avant d'être distribué. Au cours de l'absorption, il peut subir des pertes (ex. : faible solubilité ou effet de premier passage) et la vitesse d'arrivée dans la circulation générale sera variable. Dans ce cas, la biodisponibilité (F et vitesse d'arrivée) va dépendre de tous les facteurs influençant l'absorption.



Doc. 3 : Facteurs de biodisponibilité de la morphine suivant les voies d'administration

f. Cas particulier des prodrogues

→ Si la substance est administrée sous la forme d'une molécule inactive, on parle de prodrogue. Les prodrogues ont généralement pour but d'**augmenter la biodisponibilité**.

→ La **transformation** de la prodrogue en drogue ou principe actif (= PA) peut avoir lieu avant l'absorption (hydrolyse dans l'intestin), pendant l'absorption (effet de premier passage) ou dans un site spécifique de l'organisme (transformation au niveau urinaire à pH acide).

B - 2° étape : la distribution**a. Définition**

La distribution est la phase qui permet au PA d'atteindre les tissus cibles. Elle commence à partir du moment où le PA est dans la circulation sanguine et se termine quand le PA a atteint les récepteurs pharmacologiques (dans les tissus).

b. Transport du PA dans le courant circulatoire

→ Le **sang** est le **véhicule** du PA dans l'organisme. Il irrigue tous les tissus, permettant ainsi au PA d'atteindre sa cible.

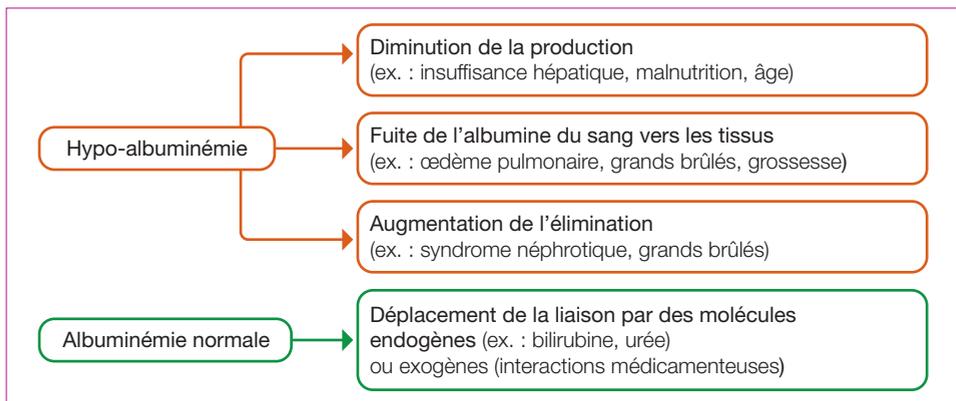
→ Dans le sang, le PA peut se lier **réversiblement** aux **protéines plasmatiques** s'il a des affinités physicochimiques avec ces protéines. Ces protéines sont :

- l'**albumine** (≈ 60 % des protéines plasmatiques) : rôle dans le maintien de la pression oncotique, c'est la protéine la plus impliquée dans la liaison des PA. Elle ne passe pas la membrane capillaire en dehors de certaines situations pathologiques ;
- les **γ-globulines** ou immunoglobulines (≈ 20 % des protéines plasmatiques) ;
- l'**α-1-glycoprotéine acide** ou orosomucoïde ;
- les **lipoprotéines**.

→ Un PA lié à une protéine plasmatique reste dans la circulation sanguine. De ce fait, il ne peut pas se distribuer dans les tissus et aller se fixer aux récepteurs pharmacologiques : il est **temporairement inactif**.

Seule la **fraction libre** (mobile) pourra donc avoir **une activité pharmacologique**.

→ Un PA est fortement lié aux protéines lorsque le taux de liaison aux protéines plasmatiques est supérieur ou égal à 90 %. Quelques exemples de modifications de la liaison aux protéines plasmatiques sont présentés ci-dessous.



Doc. 4 : Facteurs influençant la liaison aux protéines plasmatiques

c. Distribution tissulaire

→ La fraction libre de PA atteint les tissus en passant au travers des capillaires sanguins.

→ Les **facteurs limitant** la distribution tissulaire sont :

- le **taux de liaison aux protéines plasmatiques** ;
- le **vascularisation du tissu cible** : la capacité du PA à atteindre le tissu cible dépend de sa possibilité d'arriver dans ce tissu. Ainsi, pour les tissus faiblement vascularisés comme le tissu osseux, la pénétration du PA sera faible. Il faudra donc administrer un PA qui a une forte affinité pour le tissu osseux afin que la quantité de PA soit suffisante pour provoquer un effet thérapeutique ;
- le **perméabilité tissulaire** : le PA doit traverser les différentes membranes biologiques qui constituent un organe. Certaines zones de l'organisme sont particulièrement difficiles à atteindre, ce qui permet de les protéger de l'entrée d'éléments extérieurs pouvant être

néfastes. C'est le cas de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour atteindre le cerveau, le PA doit être très lipophile et de taille suffisamment petite.

De même, la barrière hémato-oculaire limite la pénétration des tissus de l'œil lorsque le PA est administré par voie systémique. Les traitements de l'œil sont, en général, administrés par voie locale afin d'améliorer la distribution dans ces tissus.

d. Volume apparent de distribution

→ Le volume apparent de distribution est le paramètre pharmacocinétique qui permet de quantifier la distribution tissulaire.

→ Il est d'autant plus grand que la distribution est importante.

e. Modification de la distribution et populations à risque

→ Toute variation de la composition de l'organisme va avoir une conséquence sur la répartition du PA dans les tissus.

→ Le taux d'albumine ainsi que la répartition en eau et en graisses auront un impact sur le volume de distribution.

- La répartition en eau : l'organisme humain est composé à 65 % d'eau. Ce pourcentage est plus élevé chez le nouveau-né et plus faible chez la personne âgée.

- La répartition en graisses : le pourcentage de la masse grasse est différent d'un individu à l'autre, et pour un même individu, il varie en fonction de l'âge (les personnes âgées ont une masse grasse moins importante que l'adulte).

f. Cas particulier : la grossesse

Médicaments administrés durant la grossesse

→ La barrière fœto-placentaire (BFP) est peu sélective, pour permettre des échanges entre la mère et le fœtus.

Elle joue peu le rôle de barrière vis-à-vis des PA, dont la plupart pourront facilement passer de la mère à l'enfant. La BFP ralentira seulement ce passage.

→ Tout médicament administré à la mère peut avoir des conséquences sur le fœtus (à court terme ou à long terme) car il va atteindre le fœtus qui n'a ni les mêmes caractéristiques physiologiques, ni la même capacité d'élimination que l'adulte.

→ Le fœtus peut être exposé au PA administré à la mère dans deux situations :

- la grossesse est connue et le médicament est indispensable à la mère ;
- la grossesse n'est pas connue.



EN PRATIQUE

Aucune administration de médicaments ne doit être envisagée chez la femme enceinte **sans avis médical**. Si une prise de médicament a eu lieu en l'absence de connaissance de la grossesse, il est possible de trouver une information sur le risque encouru en s'adressant au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).

→ À la naissance, l'enfant peut conserver dans son organisme une certaine quantité de PA administré à la mère peu avant l'accouchement.

Si le nouveau-né n'a pas la capacité de l'éliminer, il existe un risque d'effets indésirables au cours des premiers jours de la vie.



EN PRATIQUE

- La **surveillance des nouveau-nés exposés aux médicaments avant l'accouchement** est importante afin de détecter l'apparition d'effets indésirables.
- Exemple : si du **diazépam** a été administré à la mère au cours de la grossesse, le nouveau-né pourra présenter un syndrome d'imprégnation (ex. : « troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids ») ou de sevrage au diazépam. La durée de ces symptômes est liée à la pharmacocinétique du diazépam chez le nouveau-né (pharmacocinétique du nouveau-né différente de celle de la mère).

Médicaments pendant l'allaitement

- La glande mammaire est composée de tissus très irrigués. Si le PA arrive à diffuser dans ces tissus, il peut atteindre le canal galactophore et être excrété dans le lait.
- La plupart des médicaments passent dans le lait maternel à des concentrations généralement plus faibles que dans le plasma. Mais la concentration dans le lait peut parfois être élevée.



EN PRATIQUE

- Si un traitement est indispensable au cours de l'allaitement, il est préférable d'étudier les caractéristiques pharmacocinétiques du produit, pour que la concentration plasmatique maternelle soit minimale lors de la tétée suivante.
- Il est possible, en cas de traitement de brève durée, de remplacer momentanément l'allaitement maternel tout en continuant à activer la sécrétion du lait par pompe.

C - 3^e étape : l'élimination

- L'élimination correspond à la **disparition du PA de l'organisme**, après qu'il a été distribué dans les tissus cibles.
- Un PA disparaît de l'organisme soit par **métabolisation**, soit par **excrétion**. C'est la structure chimique de la molécule qui détermine la voie d'élimination du PA.
- Les **principales voies d'élimination** sont la voie **hépatique** avec la métabolisation et la voie **rénale** avec l'excrétion urinaire.

a. La métabolisation

- Il s'agit de la transformation, par une ou plusieurs enzymes, d'un PA en un ou plusieurs composés appelés **métabolites**.
 - **Deux types de réactions** interviennent dans le métabolisme.
 - **Les réactions de phase I** : ce sont des **oxydations**, des **réductions** ou des **hydrolyses**. L'oxydation est la réaction la plus importante de la phase I. Parmi les enzymes impliquées dans l'oxydation, on trouve les mono-oxygénases à **cytochromes P450 (CYP)**, qui jouent un rôle majeur dans la **variabilité pharmacocinétique** entre les individus et dans les interactions médicamenteuses.
- Il existe de nombreuses formes de CYP, appelées isoformes (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, etc.), chaque isoforme transformant préférentiellement certains PA spécifiques.

• **Les réactions de phase II** : ce sont des réactions de **conjugaison**.

Des transférases lient de petites molécules polaires endogènes (ex. : acide glucuronique, glutathion), le plus souvent aux métabolites de la phase I.

→ Lorsqu'un PA est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et **plusieurs voies métaboliques** sont possibles.

→ Les métabolites formés sont **plus hydrosolubles** et seront éliminés par excrétion dans les urines, la bile, la salive ou la sueur.

→ Le **foie** est l'organe principal de la métabolisation car il concentre une forte quantité d'enzymes nécessaires à la biotransformation.

Mais les enzymes de biotransformation sont aussi présentes, en plus faibles quantités, dans d'autres organes : intestin, poumons, rein.

→ Les métabolites sont **le plus souvent inactifs** mais ils peuvent également être actifs. Dans ce dernier cas, l'effet pharmacologique sera prolongé (cas des benzodiazépines).

→ Pour quelques médicaments, la métabolisation peut conduire à la formation de métabolites intermédiaires dits réactifs. Les **métabolites réactifs** subissent une seconde réaction enzymatique et sont ainsi détoxifiés en présence de glutathion dont la quantité est limitée au niveau hépatique. Lorsque le stock de glutathion est consommé, ces métabolites réactifs en circulation ne sont plus détoxifiés et peuvent entraîner un effet toxique (cas d'une intoxication au paracétamol).

→ Toute **modification de l'activité des enzymes** impliquées dans le métabolisme induit une **modification de l'élimination** du PA. L'activité enzymatique varie :

- en cas de pathologie hépatique ;
- en fonction de l'âge : pour un même individu, l'expression des CYP varie de la naissance à l'âge adulte ;
- en fonction de l'origine ethnique : on parle de polymorphisme génétique des cytochromes. Suivant leurs origines, les individus n'exprimeront pas les mêmes CYP ;
- en fonction de l'alimentation : le jus de pamplemousse, par exemple, est un inhibiteur des CYP ;
- en cas de co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques (cf. § 3.B).

b. L'excrétion

→ Il s'agit d'un processus par lequel les substances présentes dans l'organisme sont **rejetées à l'extérieur** de ce même organisme **sous leur forme chimique initiale**.

→ Un PA peut sortir de l'organisme dans différents fluides biologiques : urine, bile, lait maternel, sueur, mucus pulmonaire, etc. Il est alors éliminé par excrétion.

→ Le principal lieu d'excrétion d'un PA est l'urine : la molécule passe par le néphron (soit par diffusion passive soit par des transporteurs) pour atteindre l'urine. On parle d'élimination par excrétion rénale.



EN PRATIQUE

La voie d'élimination naturelle des anesthésiques par inhalation est la voie pulmonaire.

Une bonne ventilation alvéolaire, associée à un bon état hémodynamique, permet l'élimination pulmonaire de l'agent halogéné et une chute brutale de la concentration cérébrale (organe cible), permettant ainsi le réveil du patient.

Pharmacologie et thérapeutiques

3^e édition

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT 2.11

Semestres 1, 3 et 5

Ouvrage coordonné par
Christine Semler-Collery



Divisé en 15 chapitres, ce manuel complet et didactique vous aidera à comprendre et assimiler le cours de pharmacologie et ainsi réussir au mieux les trois évaluations de l'UE 2.11 (aux semestres 1, 3 et 5).

Chaque chapitre comprend :

- **l'essentiel du cours**, ponctué de plus de **150 illustrations**, d'encadrés « En pratique » pour répondre aux exigences du quotidien et de « Zoom sur... » pour rappeler les cadres théoriques ou légaux à propos des médicaments ;
- **des situations professionnelles infirmières** avec des études de cas pour allier raisonnement et pratique de soins ;
- **des exercices d'auto-évaluation** sous la forme de QCM et de QROC.

Ce manuel rassemble ainsi toutes les connaissances à maîtriser pour contribuer à la réussite des étudiants en IFSI.

Les auteurs

Caroline Blanco est pharmacien praticien hospitalier au CH de Bagnols-sur-Cèze.

Delphine Bourin est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Armelle Develay-Rambourg est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Sonia Khier est pharmacien maître de conférences au laboratoire de pharmacocinétique à l'UFR de pharmacie de l'université de Montpellier.

Michèle Knight est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Géraldine Leguelinel-Blache est pharmacien maître de conférences au laboratoire de droit et économie de la santé à l'UFR de pharmacie de l'université de Montpellier et praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Hélène Poujol est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Hélène Richard est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

Christine Semler-Collery est cadre de santé à l'Institut de formation en soins infirmiers du CHU de Nîmes.

Claire Simon est pharmacien praticien hospitalier au CHU de Nîmes.

ISBN : 978-2-311-66302-0



9 782311 663020

www.Vuibert.fr

