

Pharmacologie 1

Principes de base en pharmacologie

Définitions

Pharmacologie : étude de l'interaction entre les substances et les systèmes biologiques. **Substances** : englobe la notion de médicaments, mais aussi de toxiques.

Systèmes biologiques : vaste notion qui va de la molécule à la société.

Pharmacie : connaître, préparer, conditionner et distribuer les médicaments ≠ pharmacologue ! (NB : pharmacien ne peut pas prescrire de médicaments)

Pharmacologie générale : concepts de base de pharmacologie.

Pharmacologie spéciale : mécanisme d'action des diverses substances sur les divers systèmes.

Pharmacocinétique : ce que le corps fait aux médicaments

- Étude du devenir du médicament dans le corps en fonction du temps.
- Élimination du médicament par le corps

Pharmacodynamie : ce que le médicament fait au corps

- Étude de l'effet souhaité ou non des médicaments.

Pharmacogénétique : étude de la relation entre le génotype d'un individu et la pharmacodynamie et/ou la pharmacocinétique d'une substance donnée. Cela fait partie du courant de la médecine personnalisée.

Pharmacologie clinique : ensemble des connaissances et des compétences nécessaires à fonder une thérapeutique rationnelle. Aspects du choix des médicaments.

- Connaître les effets recherchés et indésirables des médicaments.
- Connaître les indications des médicaments dans une population donnée.
- Être capable de choisir le mode et la fréquence d'administration sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques.
- Être capable d'analyser les sources de variations individuelles génétiques ou environnementales dans la réponse au traitement.

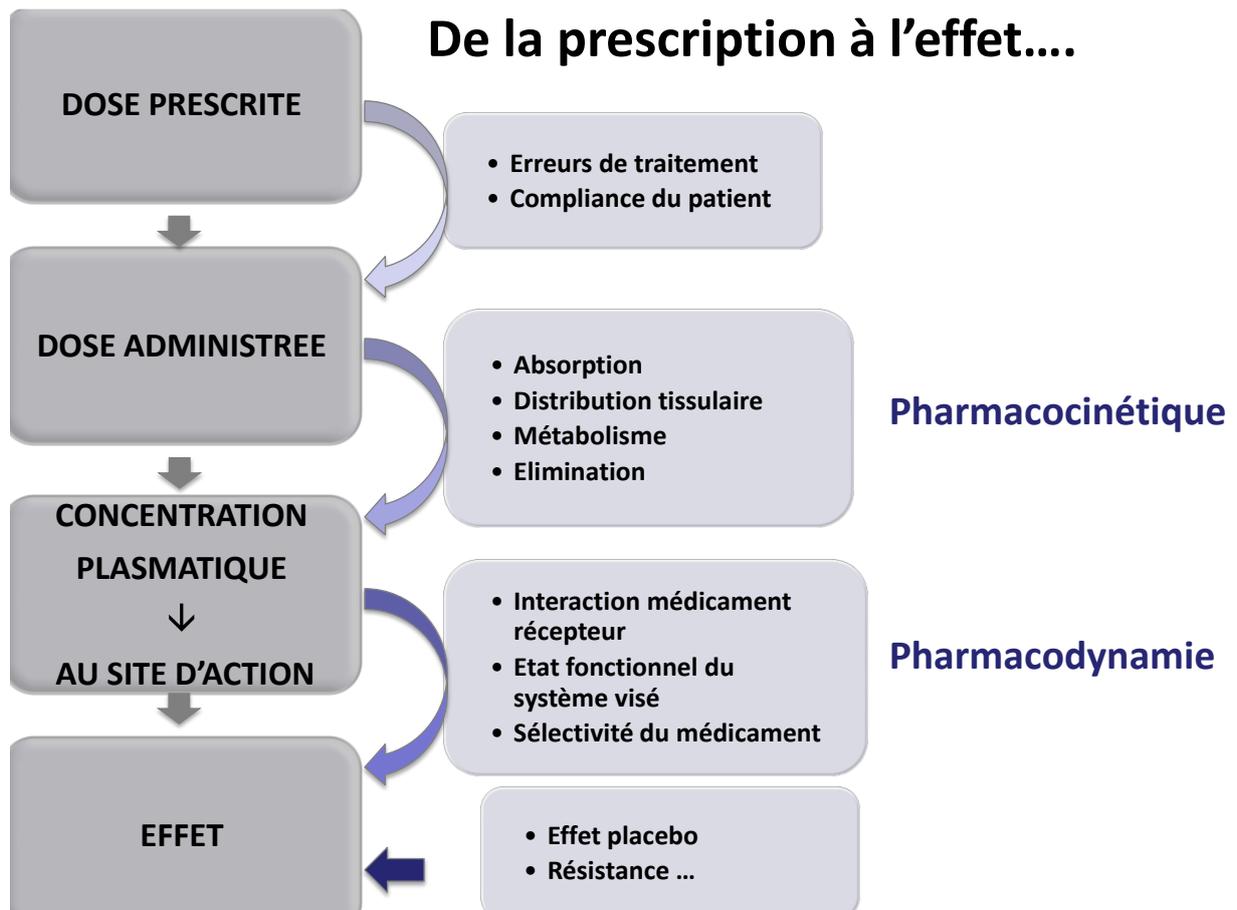
Médicament : préparation destinée à l'administration humaine (ou vétérinaire) en vue d'obtenir une action thérapeutique.

Un médicament contient une ou plusieurs substances actives et plusieurs excipients.

Excipient : pas d'effet pharmacodynamique, présent dans le médicament (mais des gens peuvent y être allergiques)

Aujourd'hui : synthèse chimique des substances, mais tout à la base vient des plantes !

Galénique : forme du médicament : pilule, spray, sirop, ...



→ Voies d'administration d'un médicament

Intraveineuse : voie de référence en pharmacocinétique (et clinique urgentiste)

- Invasif, nécessite une veine

Per os (oral) : la plus répandue

Autres :

- Inhalation
- Intramusculaire (injection)

- Sous-cutané (sous la graisse, pas besoin de trouver la veine)
- Sublinguale (fondre sous la langue)
- Rectale (suppositoire, efficace)
- Application topique (action locale)

Après l'administration :

1. La substance doit arriver jusqu'au sang = **ABSORPTION**
2. La substance passe du sang au tissu (cible) = **DISTRIBUTION**

Intraveineuse : 100% d'absorption par définition

→ Absorption :

Passer à travers la membrane lipidique ?

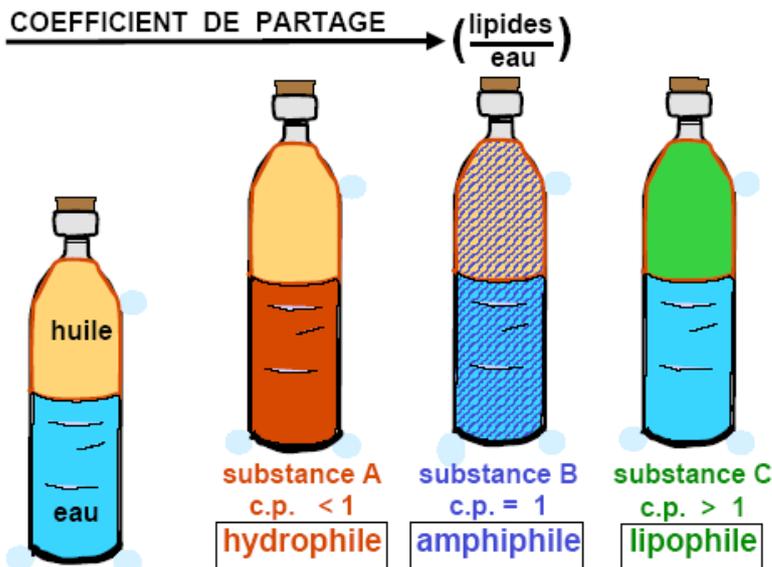
- Diffusion
- Diffusion facilitée
- Transporteurs de médicaments

Diffusion

Transport passif, dépend du gradient, dépend des propriétés physicochimiques (taille, liposolubilité, état d'ionisation)

- Mécanisme non spécifique et non saturable
- 1^{ère} loi de Fick (vitesse de diffusion = [surface x D x Kp x (C1-C2)] / Δépaisseur ou D est le coefficient de diffusion et **Kp coefficient de partage** (voir plus bas))

Liposolubilité



- **Coefficient de partage K_p** détermine la lipophilie d'une substance
- On le calcule par le rapport des concentration de la substance dans le milieu organique et dans un milieu aqueux

$$K_p = \frac{[\text{Octanol}]}{[\text{eau}]}$$

$K_p < 1 \rightarrow$ hydrophile (ne passe pas bien les membranes)

$K_p > 1 \rightarrow$ hydrophobe (passe bien)

$K_p = 1 \rightarrow$ amphiphile

En pratique on utilise $\log P \rightarrow$ **log P** d'une substance est le logarithme de K_p .

Plus c'est petit, plus c'est hydrophile ; **plus LogP est élevé, plus la molécule est lipophile**

Et si $\log P = 0 \rightarrow$ amphiphile

Exemple :

K_p noradrénaline $\rightarrow K_p = 0,01$, elle est donc 100 fois plus soluble dans l'eau que dans un solvant organique. Son $\log P$ est -2 donc elle est très hydrophile, et donc elle passe très mal les membranes cellulaires, donc on ne la donnera jamais par voie orale car elle ne passera pas dans la circulation.

Chlorpromazine : $\log P = 5$ donc elle est lipophile et passe bien les membranes cellulaires donc c'est bien car elle passe aussi la BHE.

→ État d'ionisation

Seul une substance non ionisée peut passer la membrane.

Dépend de son pK_a et du pH.

$pK_a = pH$ où la molécule est à 50% ionisée et 50% non ionisée.

→ pH des principales voies digestives :

- Estomac : $pH = 2$
- Plasma = 7.4
- Jéjunum (grêle) = 8
- Acide faible à pH alcalin → ionisation forte (inversement à pH acide)
- Base faible à pH acide → ionisation forte (inversement à pH alcalin)

La plupart des médicaments sont des bases faibles, donc absorption au niveau de Jéjunum où le pH est alcalin.

Les médicaments sont généralement des **bases faibles** pour pouvoir passer la membrane du grêle car leur ionisation est nulle à pH basique !

Transport actif

Certaines pompes peuvent transporter les substances. Transport bidirectionnel, spécifique de certains substrats, saturable.

- Peut-être en compétition, inhibé ou induit
- Généralement transporteurs ABC (*ATP-Binding cassette*) ou SLC (*solute carrier*) ; présents dans grêle, foie, reins, barrière hémato-encéphalique BHE

Ils peuvent favoriser ou inhiber l'absorption.

Exemple de transporteur : **P glycoprotéine PGP : premier qu'on a découvert**

- ATP dépendant, présent dans plein de lieux et aussi certaines tumorales pour résister à la chimiothérapie
- **Pompe à efflux** : systématiquement éjecte le substrat (transporteur ABC)

Intestin : limite l'absorption en éjectant le substrat

Reins : favorise l'entrée du substrat pour l'éliminer en l'excrétant

BHE : éjecte la substance

→ Distribution :

Échange

L'échange se fait au niveau des capillaires ; mais la structure des capillaires change beaucoup entre les différents organes.

Ex : foie a des capillaires très fenêtrés, alors que SNC aucun capillaire fenêtré (car BHE très sélective)

Dépend également du taux de perfusion de l'organe.

→ Liaison aux protéines plasmatiques :

Une partie du médicament se lie à des protéines plasmatiques

- Albumine (transporte médicaments acides)
- α 1-Glycoprotéine acide : principal transporteur de médicaments basiques, inhibiteurs de protéases et stéroïdes)
- Formation **rapide et réversible** d'un complexe médicament-protéine (liaisons non-covalentes : ioniques ou Van Der Waals)
- La liaison dépend des concentrations et de l'affinité du médicament

Notion de **fraction libre** : % de substance non lié à une protéine plasmatique

- Fraction libre conditionne l'effet (qui sera rapide) mais aussi la vitesse d'élimination !
- Une substance principalement libre a un effet rapide et court (car vite dégradé)
- Une substance principalement liée à un effet lent qui dure longtemps (car protégé de la dégradation)

→ Métabolisme :

Le foie s'occupe de métaboliser les médicaments. Il transforme les substances lipophiles en hydrophile pour qu'elles puissent être excrétées par les reins (urine) ou la bile, étant des milieux aqueux.

Chaque minute, le foie reçoit 1.1 L de sang par la veine porte et 350 mL par l'artère hépatique.

- 2 voies d'entrée, **circulation lente dans le foie pour + d'échange (élargissement de la section des vaisseaux)**
- Grande surface d'échange (microvillosités) + capillaires fenêtrés
- Les hépatocytes contiennent beaucoup d'enzymes de métabolisation, impliqués dans le métabolisme des médicaments

→ Métabolisation divisée en 2 :

Réactions de phase 1 : petites réactions chimiques

Réaction de transformation pour rendre la substance soluble souvent

Enzymes les + importantes pour les réactions de phase 1 : cytochromes P450

⇒ Famille: ex: CYP3

Complexes enzymatiques qui fait des **oxydations au niveau du RE**.

⇒ Sous famille: ex: CYP3A

Séparé en famille, sous-famille et isoenzyme distincte :

⇒ Isoenzymes distinctes: CYP3A4

Chaque substance a un profil de spécificité pour chaque isoenzyme, elle est métabolisée par un certain Cytochrome P450.

Par exemple une substance lipophile doit être métabolisée par un certain type de cytochrome P450 de manière à pouvoir être excrétée dans un milieu hydrophile.

Ces cytochromes P450 peuvent être inhibées par des inhibiteurs compétitifs.

→ Avec un inhibiteur (qui peut être un autre médicament !), la substance est moins dégradée car il y a compétition entre les 2 substances pour être éliminées par un même cytochrome P450

→ **Interaction médicamenteuse !**

Ces cytochromes P450 peuvent être induits par des inducteurs (peut-être un médicament aussi !) qui **augmente leur synthèse protéique** (synthèse de nouvelles isoenzymes).

Pour une même dose de substrat, il est dégradé plus vite.

→ Non-compétitif et plus lent à se mettre en place (souvent quelques jours voire **1 à 2 semaines**)

Si un cytochrome est présent en masse, un inhibiteur/inducteur n'aura pas vraiment d'effet, par contre certains cytochromes sont faiblement présents, ça peut tout changer.

Certaines personnes ont plus ou moins de certains isoenzymes et vont métaboliser plus ou moins vite des substances

Exemple : (CYP 1A2) dégrade la caféine (son substrat est la caféine). Inhibée par ciprofloxacine (un antibiotique), **le goudron est un inducteur enzymatique qui induit une augmentation de la synthèse du CYP 1A2** → si on fume la caféine est dégradée plus vite et on a moins les effets du café.

→ Polymorphisme génétique des cytochromes P450

Certaines personnes ont des mutations qui augmentent/diminuent l'activité de l'enzyme (un isoenzyme de cytochrome P450)

Ex : gène dupliqué → métabolisme augmenté, ultrarapide

Gène délété → pas de métabolisme, ou métabolisme déficitaire

Pour un cytochrome précis (CYP 2D6) :

- 10% des caucasiens ont un métabolisme plus rapide, donc inefficacité
- 10% des caucasiens n'ont pas de métabolisme, donc effet énorme
- Gros risque avec certains médocs : soit pas d'effet soit trop d'effet

Réactions de phase 2

Formation d'un produit conjugué → ajout d'un autre composé à la molécule (**réaction de conjugaison**) pour changer ses propriétés rendre la substance soluble.

Ajout de : acide glucuronique, acide sulfurique, acétate, glycine, glutamine.

Enzymes :

Glucoronyl transférases UGT

- La plus importante
- Métabolise 40 à 70% des médicaments qui ont besoin des réactions de phase 2
- Séparés en 4 familles 1, 2, 3, 8

On les connaît moins que les cytochromes P450 mais en gros ça fonctionne pareil.

Sulfonyl transférase (SULT)

- Également importante et en 4 familles

Il existe des inhibiteurs et inducteurs et des polymorphismes, mais on a peu étudié ces enzymes, c'est en cours.

Exemple : antidépresseur

- Doit être lipophile pour passer la BHE
- Puis est transformé par une (ou plusieurs) réactions de phase 1 pour être rendu soluble
- Mais phase 1 ne le rend pas 100% soluble donc une réaction de phase 2 va le conjuguer pour le rendre vraiment soluble

→ Autres organes capables de faire du métabolisme :

Hépatocytes + **cellules tubulaires rénales** et **intestin** qui ont également des cytochromes P450, qui limite déjà une partie de certains substrats de façon précoce. Des UGT aussi.

→ Excrétion

Excrété dans l'urine par le rein, sous forme inchangée si hydrophile ou sous forme métabolisée si hydrophobe.

Le néphron et la filtration glomérulaire

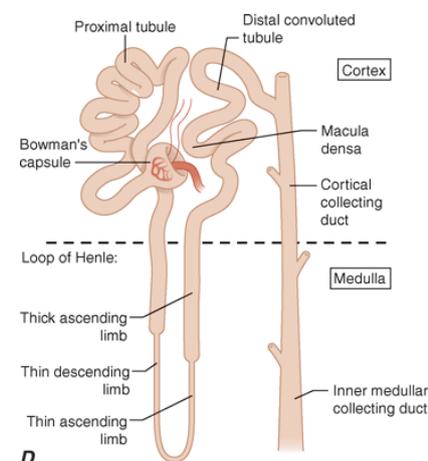
Le néphron l'unité fonctionnelle du rein, contenant des glomérules.

La substance entre dans le néphron, est filtrée dans le glomérule, subit plusieurs réabsorptions et sécrétions le long des tubes.

Le « liquide tubulaire » est à la fin conditionné en urine.

La plupart des médocs sont éliminés par filtration glomérulaire : les capillaires des glomérules laissent passer les substances de < 5000 DA et un peu <5000 et 50'000 DA.

C'est un processus passif de diffusion.



Les médicaments sont généralement < 5000 .

→ Réabsorption tubulaire :

L'urine devient de + en + concentrée en substance à dégrader, car le sang arrive avec une forte concentration en médicament et l'urine n'en a pas encore.

Cela induit création d'un gradient au fur et à mesure de la formation de l'urine, qui se concentre de plus en plus en médicament.

Il peut alors y avoir une réabsorption tubulaire (la substance retourne dans le sang) au niveau des capillaires péri-tubulaires

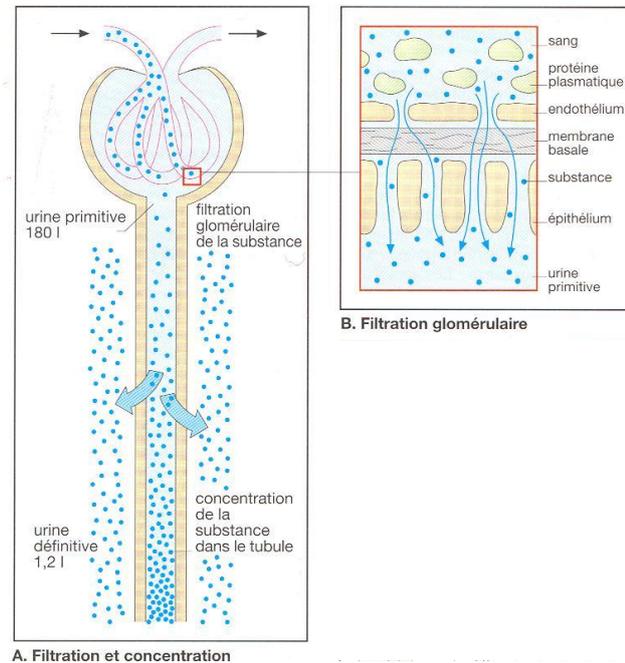
Exemple :

Certaines substances lipophiles sont réabsorbées dans le sang passivement.

Certaines substances sont ionisées ou non au pH de l'urine ($= 7$) : par exemple si le pKa d'une substance est 7, et que le pH est 7 dans le milieu, la moitié des molécules vont être sous forme non-ionisée et donc pouvoir repasser la membrane.

On utilise cela parfois en faisant varier le pH de l'urine par exemple pour détoxifier une substance pour qu'elle reste au max dans l'urine.

Certaines substances sont excrétées par des mécanismes de **sécrétion active** (petite portion de l'excrétion).



Absorption

- Lorsqu'on parle de traitement systémique, le médicament atteint sa cible par la circulation sanguine.
- S'il est administré par une autre voie que la voie intraveineuse, il doit traverser un certain nombre de barrières pour arriver jusqu'au compartiment sanguin.
- Le passage à travers les membranes se fait essentiellement par diffusion passive, aspécifique, qui dépend du gradient de concentration, des propriétés physico-chimiques de la substance et des propriétés de la membrane à traverser.

- Il existe toutefois des mécanismes de transports actifs, spécifiques, qui peuvent être inhibés ou induits.

Distribution

- Une fois le médicament dans le compartiment sanguin, il se répartit dans les différents tissus de l'organisme selon ses propriétés physicochimiques (répartition rapide).
- Il existe à nouveau un certain nombre de barrières anatomiques jusqu'à son tissu cible. Les organes ne sont donc pas exposés de la même façon aux médicaments.
- Les médicaments en circulation sont en partie liés aux protéines plasmatiques. C'est une liaison réversible, rapide, dépendant de la concentration des protéines, celles de la substance et de leur affinité l'une pour l'autre.
- La fraction libre est la fraction la plus efficace mais est également la plus rapidement éliminée.

Métabolisme

- Le foie est le principal organe qui métabolise des médicaments
- Le but du métabolisme est de rendre la substance plus hydrophile pour qu'elle soit excrétée par le rein ou dans la bile.
- 2 types de réactions, phase I (« petite » transformation chimique) et phase II (formation d'un conjugué).
- Les cytochromes P450 (CYPp450) sont les principales enzymes effectuant les réactions de phases I. C'est une famille **d'oxydases** avec plusieurs isoenzymes. Les médicaments sont substrats d'un ou de plusieurs enzymes.
- Les CYPp450 peuvent être induits ou inhibés et sont soumis à un polymorphisme génétique.
- Les principaux enzymes de phase II sont la glucoronyl- et la sulfonyl- transférase.
- Elles peuvent être induites ou inhibées et sont soumises à un polymorphisme génétique

Excrétion

- Le rein est le principal organe de l'excrétion médicamenteuse.
- L'excrétion se fait essentiellement par filtration glomérulaire.
- Selon leurs propriétés physico-chimiques et en fonction du gradient de concentration certaines substances peuvent être passivement réabsorbées.
- Il existe un mécanisme de sécrétion active au moyen de transporteurs saturables.

Pharmacologie 2

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique

Devenir du médicament dans l'organisme. Ce que le corps fait au médicament → élimination

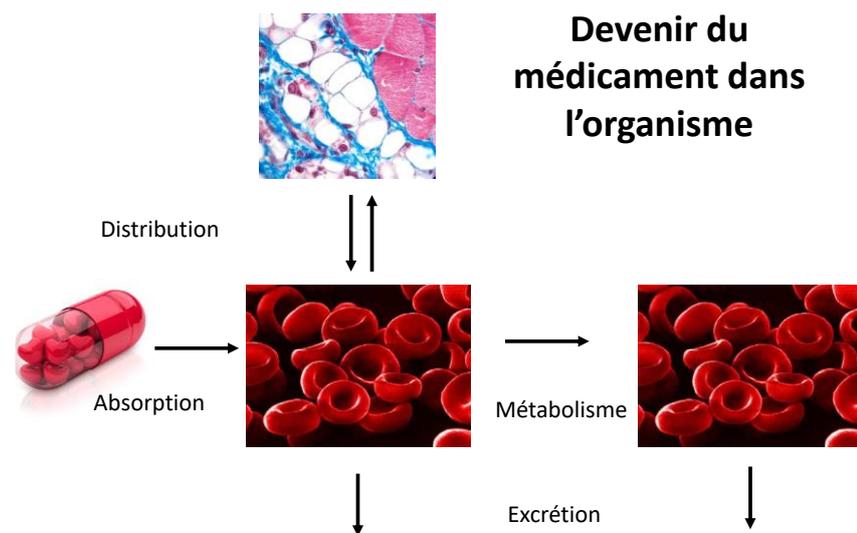
- Surtout des modélisations mathématiques de la réalité.
- Modélisation faites à partir de données expérimentales

Le marqueur dont on observe la variation est la concentration plasmatique du médicament.

Trajet du médicament

Absorption dans le système digestif → circulation dans le sang → distribution dans tous les tissus rapide et réversible et métabolisme du médicament → excrétion

La distribution est déterminée par les caractéristiques du médicament.



Devenir du médicament dans l'organisme

Modélisation :

Données expérimentales (**mesure de concentration plasmatique**) → modélisation et découverte des paramètres du modèle → explication → prévision (→ on part de données expérimentales)

Il faut tenir compte de la distribution → quand on injecte, la substance se distribue dans tout le compartiment sanguin (très rapide), et diminue rapidement = **distribution** (rapide) ; puis élimination plus ou moins rapide selon les médicaments et les personnes = **élimination**. La variation de la concentration dépend de ces deux phénomènes.

→ Cinétiques

Cinétique d'ordre zéro :

- Concentration plasmatique décroît de **manière linéaire** quelle que soit la concentration de médicament

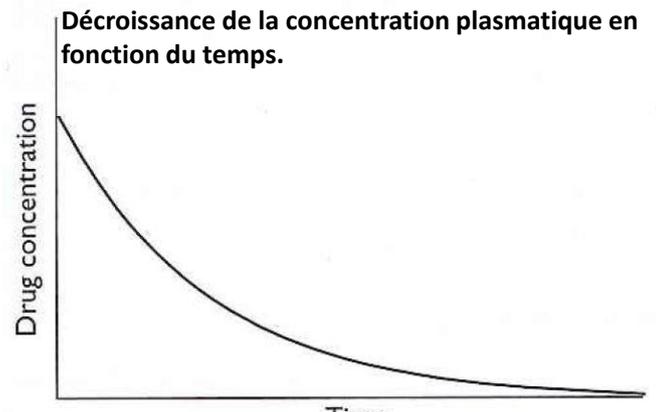
Exemple : alcool, donc il vaut mieux boire lentement que vite le même nombre de verre

La plupart des médicaments n'ont pas une élimination d'ordre zéro.

Cinétique de premier ordre :

- Concentration plasmatique décroît avec une vitesse proportionnelle à la concentration en substance
- Courbe exponentielle, **la plupart des médicaments**

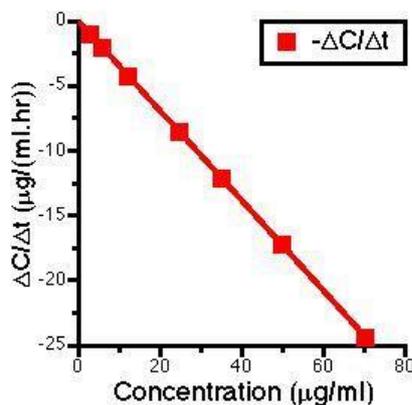
Dans ce cours, on va uniquement considérer les cinétiques d'ordre 1



NB : on détermine le métabolisme par intraveineuse car absorption de 100%, pas d'étape d'absorption

Avec une dose unique :

Si on met le taux de variation de la concentration ($\Delta C/\Delta t$ = vitesse de dégradation) en fonction de la concentration, on voit que la vitesse de dégradation est linéaire à la concentration (droite) → ordre 1



$$\Delta C/\Delta t = -k_{el} \cdot C \quad (1)$$

k_{el} = constante d'élimination
(constante de proportionnalité)

Le taux de variation de la concentration est proportionnel à la concentration qu'il reste à éliminer.

Version intégrée de l'équation pour une cinétique de premier ordre :

$$C_p = C_0 e^{-k_{el} \cdot t}$$

Donne la concentration plasmatique en fonction de t ; k_{el} étant la constante de dégradation. Avec ceci on peut déterminer la concentration à tout temps t .

NB : on peut aussi mettre une échelle logarithmique ($\ln(C)$ en fonction du temps) pour avoir une courbe droite, ce qui permet de faire une analyse graphique.

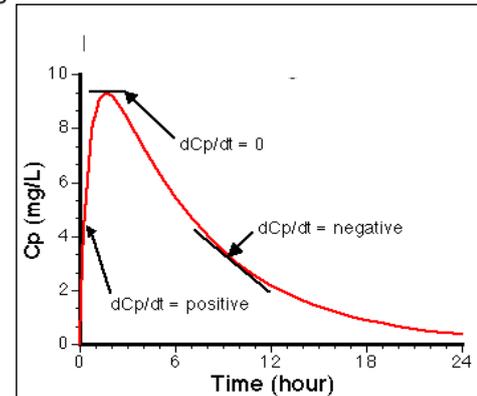
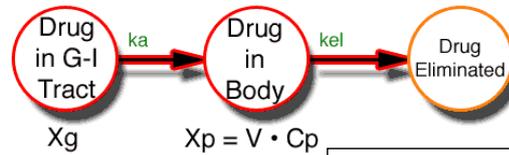
Administration Per Os : prise en compte de l'absorption

→ Absorption suit aussi une exponentielle mais positive (la concentration plasmatique augmente progressivement après la prise orale du médicament).
Absorption et élimination sont liés et se font en même temps → **addition des 2 courbes**

X_g : dose « à absorber » : dose qui arrive dans le tractus gastro-intestinal

X_p = quantité dans tout l'organisme = $X_{\text{plasmatique}} + X_{\text{métabolisée}}$

X_g = quantité de substance à absorber
 X_p = quantité de substance dans l'organisme
 k_a = constante d'absorption
 k_{el} = constante d'élimination
 V = volume de distribution
 C_p = concentration plasmatique



La quantité de substance qui reste à absorber

$$\frac{dX_g}{dt} = -k_a \cdot X_g$$

Dérivée de la concentration restante dans le tractus gastro-intestinal

$$X_g = X_g^0 \cdot e^{-k_a \cdot t} = F \cdot Dose \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Forme intégrée

F = fraction de la dose qui peut être absorbée = biodisponibilité.

→ On voit que l'absorption suit une loi exponentielle ; et peut être liée à F

F = fraction de la dose qui peut être absorbée = biodisponibilité.

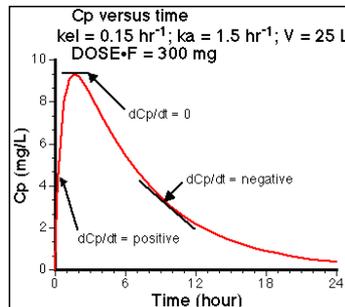
Dose : ce qu'il y a dans le comprimé, la partie qui sera absorbée par rapport à la dose est la biodisponibilité.

Variation de la quantité de substance dans le corps (X_p) en fonction du temps

→ On **additionne** les 2 courbes exponentielles d'absorption et d'élimination

Pente positive : absorption ;
pente nulle : fin de l'absorption ;
pente négative : élimination

$$\frac{dX_p}{dt} = \frac{V \cdot dC_p}{dt} = \underbrace{ka \cdot X_g}_{\text{Absorption}} - \underbrace{kel \cdot V \cdot C_p}_{\text{Elimination}}$$



Absorption **Elimination**

Dans ces modèles, on considère le corps comme un seul compartiment, mais certaines molécules ont des cinétiques bi ou tricompartimentales. La modélisation sera alors plus complexe, on doit voir ce qui rentre et qui sort dans chaque compartiment. Mais le déplacement d'un compartiment à un autre peut être décrit pas les modèles classiques.

→ Paramètres pharmacocinétiques :

- **A**bsorption
- **D**istribution
- **M**étabolisme
- **E**xcrétion
- **ADME** « Admé »

Les paramètres de chaque étape sont établis chez les **volontaires sains**, considérés comme standard (foie, rein, etc qui fonctionne normalement). Les paramètres sont susceptibles de changer selon les personnes (problèmes de foie, de rein etc).

Distribution

- Dépend du degré de perfusion du tissu cible (quel débit reçu)
- Est normalement un processus rapide
- À la fin de la distribution la quantité de substance dans le corps est proportionnelle à la concentration plasmatique et lui est reliée par un paramètre constant : le volume de distribution

Volume de distribution :

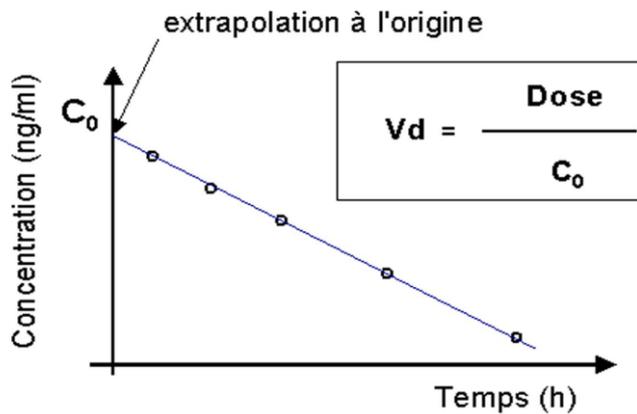
→ $V_d = \text{dose} / C_0$

Paramètre qui permet de mettre en relation la concentration plasmatique et la quantité de substance présente dans l'organisme.

C_0 : concentration plasmatique initiale (extrapolation) ; dose : quantité de substance totale ingérée

On l'appelle volume car c'est g / g/L donc ça fait des **L (quantité de substance / concentration plasmatique)**, mais ne correspond pas toujours à un volume physiologique. On l'appelle souvent **volume de distribution apparent**.

→ C'est le volume virtuel dans lequel la substance devrait être dissoute pour avoir la C_p



Si la substance reste dans le plasma à cause de ses **caractéristiques**, elle aura un volume de distribution proche du volume plasmatique $V = 3-4$ L (ex : héparine)

Si la substance a tendance à aller dans l'**eau corporelle**, $V = 50$ L environ (ex : céphalosporine)

Si la substance va surtout dans les **tissus/graisse** : $V =$

1000 L

Un médicament lipophile (ex : antidépresseur = amitripyline) a un très gros volume de distribution

→ Plus le V_d est grand, plus la substance a une C_p faible car elle va partout

→ **Métabolisme + excrétion = élimination**

Métabolisme : disparition de la substance du compartiment sanguin par transformation chimique

Excrétion : disparition de la substance du compartiment sanguin vers l'urine ou vers la bile, déplacement physique

Clairance

→ Capacité d'un organe à métaboliser ou éliminer une substance.

Clairance hépatique : capacité du foie à éliminer une substance en la métabolisant (par exemple en la sécrétant dans la bile)

Clairance rénale : capacité des reins d'éliminer le médicament dans l'urine

Clairance totale ou systémique : capacité totale du corps à éliminer un médicament

→ Unité : ml/min de sang nettoyé : **volume de sang épuré par unité de temps**

→ Relie la vitesse d'élimination à la concentration plasmatique

$$\frac{dX}{dt} = -CL \cdot C_p$$

$Cl_{tot} = k_{el} \times V_d$ → La clairance dépend de la constante d'élimination et du volume de distribution.

Si le volume de distribution est élevé, la clairance est élevée

Demi-vie = $t_{1/2}$

Temps nécessaire pour diminuer la concentration plasmatique de moitié (indépendamment de la grandeur de C). Caractérise la phase d'élimination mais aussi un peu la phase de distribution.

$$T_{1/2} = \ln(2) / k_{el}$$

Rappel : tout cela est défini uniquement pour ordre cinétique 1

Rapport entre clairance, demi-vie et volume de distribution

- Si la clairance est grande, la demi-vie est courte car élimination rapide
- Si V_d est grand, demi-vie est longue car dur à éliminer car partout

$$t_{1/2} = \frac{0,693 V_d}{CL}$$

Règles des 7 demi-vies

On considère qu'au bout de 7 demi-vies il ne reste plus rien d'une substance (<1%)

→ Seul le temps de demi-vie change, les 7 demi-vies = règle constante

Mais attention : en cas de surdosage, moins de 1% de la dose initiale peut représenter une grosse dose si la quantité initiale est énorme.

1 $t_{1/2}$ ⇔ 50% restant

2 $t_{1/2}$ ⇔ 25% restant

3 $t_{1/2}$ ⇔ 12,5 % restant

Absorption :

Processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale.

Référence : voie IV → absorption = 100%

Estomac : grosse acidité et absorption faible. → Galénique pour protéger le médicament.

→ But : passer à travers sans perdre du médicament

Grêle : principal lieu d'absorption, pH basique donc médicament qui sont des bases faibles pour la plupart sont sous forme neutre, donc propice à passer la membrane, et histologie favorable à l'absorption

→ But : être absorbé un maximum

Foie : médicament absorbé dans le grêle arrive d'abord dans le foie *via* veine porte et va se faire métaboliser avant de passer dans la circulation systémique.

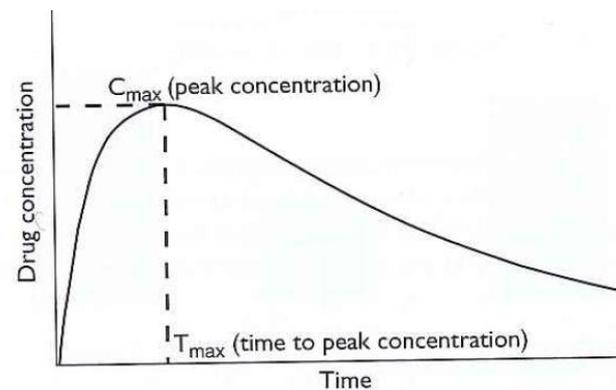
→ **Effet de premier passage hépatique** ; perte du médicament

→ But : éviter cette limite de l'absorption du médicament

Paramètres cinétiques qui caractérisent l'absorption

C_{max} : Concentration plasmatique maximale (donne l'ampleur de l'absorption)

T_{max} : temps pour arriver à C_{max} (T_{max} petit : absorption rapide = effet rapide ; T_{max} grand : effet long et lent)



F : biodisponibilité : fraction de la dose initiale qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée.

→ *Quantité qui n'aura pas subi les effets de 1^{er} passage hépatique → qu'on trouve dans le sang après avoir passé la veine porte.*

→ *Caractérise la vitesse et l'importance de l'absorption*

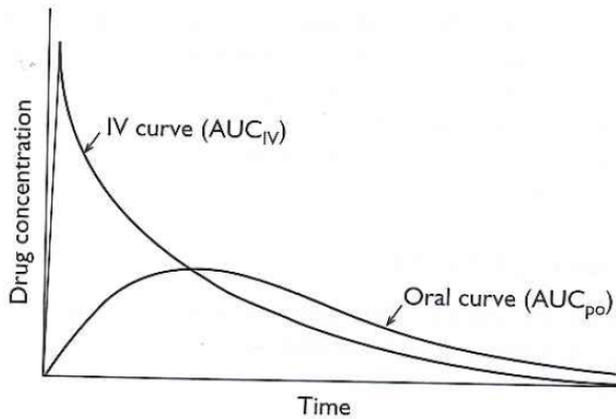
Aire sous la courbe AUC :

Intégrale de fonction absorption + élimination (aire sous la courbe de concentration plasmatique après prise d'une dose) → donne toutes les concentrations/t possibles.

Pour trouver la biodisponibilité, on compare l'intégrale de la courbe de concentration plasmatique après une prise Per Os, avec **l'intégrale de la fonction par intraveineuse** qui a une absorption de 100% par définition

Représente l'exposition au médicament.

→ **F = AUC orale / AUC intraveineuse en pourcentage**



- Du premier passage hépatique

→ Après administration d'une dose identique de substance pour les 2

La

$$F = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC iv}} \text{ en \%}$$

biodisponibilité dépend :

- De la libération du principe actif depuis sa forme pharmaceutique = galénique
- Du passage dans la paroi gastro-intestinale

Exemple : paracétamol à $F = 90\%$ ce qui est très bon, donc pour avoir une C_p par absorption orale identique à une prise IV, on donne quasiment la même dose

Morphine $F = 30\%$, → pour avoir C_p par absorption orale même que par IV on donne une dose x3 plus grande.

C_p = concentration plasmatique

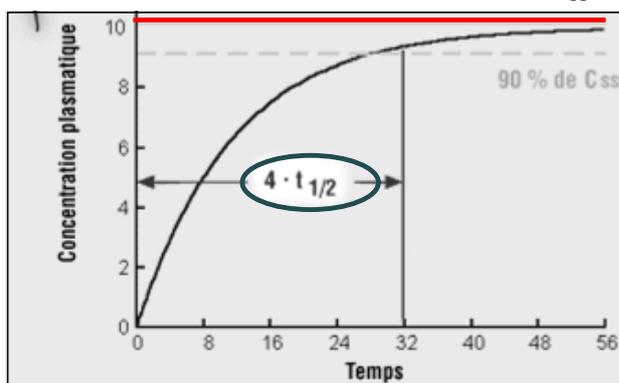
→ Cinétiques des doses répétées et maintien d'une concentration

Règles des 4 demi-vies : règle d'absorption

Quand on administre un traitement par perfusion continue et à vitesse constante, on remarque qu'au bout d'un moment la concentration plasmatique cesse d'augmenter et atteint un plateau (fonction exponentielle)

- Plateau = équilibre → ce qui entre = ce qui sort
- Si on continue la perf à la même vitesse, la C_p va rester constante
- Cet **état d'équilibre ss** (steady state) est obtenu après 4 demi-vies (> 90%) quelle que soit la demi-vie de la substance

Concentration au steady state C_{ss}



A ce moment (C_{ss}), la C_p est proportionnelle à la dose administrée, et si continue de donner la même dose on reste à la même concentration → **prédictions possibles car on sait à quelle concentration plasmatique on se situe après 4 demi-vies.**

Cinétique des doses répétées

- Si à la place d'une perfusion continue, on donne x doses par jour régulières.
- La Cp va atteindre des Cmax et Cmin

Phénomène d'accumulation : étant donné que l'organisme ne peut pas tout éliminer à chaque fois dans l'intervalle de temps, les Cmax suivantes vont être de plus en plus élevées.

Ce phénomène d'accumulation a un plateau et atteint un ss : au bout de 4 demi-vies

- Règles des 4 demi-vies aussi
Ici demi-vie = 8h (graphique)

Forcément, les Cmax dépendent de quand on fait les injections → **l'ampleur de l'accumulation dépend du rapport entre l'intervalle d'administration et de la demi-vie de la substance.**

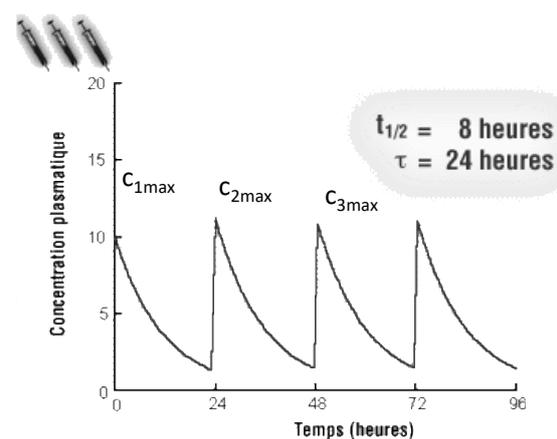
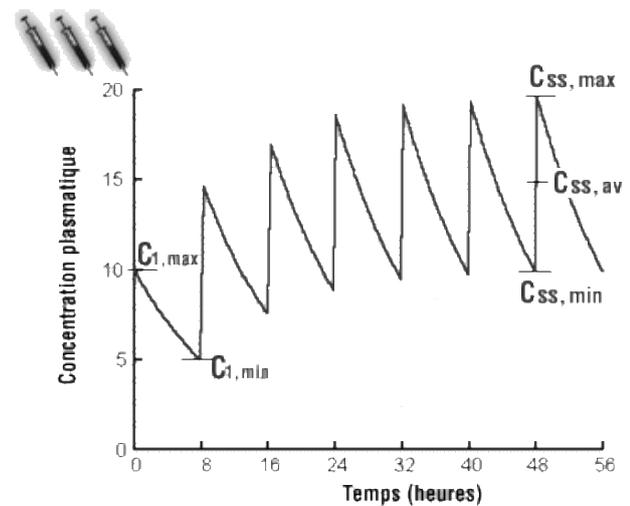
$$C_{ss} = \frac{D}{\tau \cdot CL}$$

D= dose
CL= clairance

Tau : intervalle d'administration

En cas d'administration toutes les demi-vies, on double la concentration initiale à chaque fois

Si on fait les injections sont faites à un $t \gg$ demi-vie, le **phénomène d'accumulation disparaît** quasiment. Les Cmax sont égales

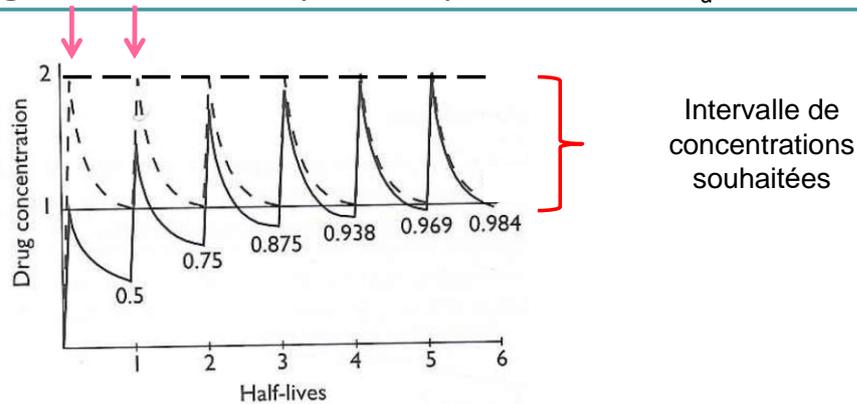


Dose de charge :

Si la demi-vie est grande (par exemple car V_d est grand), on ne peut pas attendre 4 demi-vies. Il va donc falloir utiliser une grande dose (= dose de charge) pour remplir le volume de distribution, pour arriver à la C_p souhaitée plus rapidement.

- **Dose de charge** : dose beaucoup plus élevée au début, puis un peu moins la 2^e, puis un peu moins la 3^e, etc
- Au bout de 4 demi-vies on arrive à une nouvelle dose constante = dose d'entretien

$$\text{Dose de charge} = \text{concentration plasmatique souhaitée} \cdot V_d$$



Nota bene

- Les mêmes principes sont valables par administration orale
- Les substances ayant une cinétique non du premier ordre ne sont pas applicables par ces modèles.

→ **Conclusions : la pharmacocinétique**

- Ce que le corps fait au médicament.
- Modélisation du devenir du médicament dans l'organisme.
- 4 étapes : **ADME**
- **Absorption** : processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale.
- Les substances sont pour la plupart absorbées dans l'intestin.
- Biodisponibilité (F) : caractérise l'ampleur de l'absorption.
- Biodisponibilité = fraction de la dose qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée.
- AUC : représente l'exposition au médicament.
- Biodisponibilité (F) : $AUC_{\text{oral}} / AUC_{\text{IV}}$; en %.
- **Effet de Premier passage hépatique** : métabolisme d'une partie de la substance avant son arrivée dans la circulation systémique, modifie la biodisponibilité de manière prépondérante.
- T_{max} : temps pour atteindre le C_{max} , quantifie la vitesse d'absorption.

- La distribution est un transfert **réversible** et en principe rapide de la substance vers les différents organes.
- Volume de distribution (V_d) en litres : paramètre qui met en relation la concentration plasmatique et la quantité de substance présente dans l'organisme. Ne correspond pas toujours à un volume physiologique.

$V_d = \text{dose} / C_p \rightarrow$ attention, prendre la concentration plasmatique au temps zéro

- Métabolisme + excrétion = élimination
- Paramètres qui quantifient l'élimination :
 - o **Clairance** : volume épuré par unité de temps (ml/min). Constante de proportionnalité qui relie la vitesse d'élimination à la concentration plasmatique.
 - o **T_{1/2}** : Temps nécessaire pour diminuer la concentration plasmatique de moitié, quel que soit le niveau de cette concentration (h).

Relation $t_{1/2}$, clairance, V_d :

$$t_{1/2} = 0,693 / k_{el}$$

$$t_{1/2} = 0,693 V_d / CL$$

- Règle des 7 demi-vies : au bout de 7 $t_{1/2}$, il reste < 1% de la substance dans l'organisme.
- En cas d'administration continue ou discontinue mais répétée au même intervalle de temps, la concentration plasmatique augmente jusqu'à un stade où ce qui rentre = ce qui sort : **état d'équilibre** (ss).
- Règles des 4 demi-vies : l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 $t_{1/2}$

- Lors d'administrations répétées mais discontinues, il se produit un **processus d'accumulation** dont l'ampleur est fonction de la relation entre l'intervalle de dosage τ et la $t_{1/2}$ tel que plus τ est petit par rapport à $t_{1/2}$ plus il y a d'accumulation.
 - ➔ Plus intervalle < demi vie plus il y a accumulation
- La C_{ss} est proportionnelle à la dose et à l'intervalle d'administration τ .

• Calcul de la dose d'entretien en fonction du temps:

$$D = C_{ss} \tau \cdot CL \quad C_{ss} = \text{concentration à l'état d'équilibre}$$

• Calcul de la dose de charge:

$$D_c = C \cdot V_d \quad C = \text{concentration plasmatique souhaitée}$$

$$k_{el} = CL / V_d$$

Pharmacologie 3

Pharmacodynamie

Ce que fait le médicament au corps

- Étude des mécanismes d'action des substances
- Perspective clinique : étude des effets positifs ou négatifs qui résultent de l'administration d'une substance

L'effet observé en clinique va être la somme de toutes les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Tous les processus de passent en même temps dans l'organisme.

Liaison avec un récepteur

La substance agit sur un récepteur avec une sélectivité, voire une spécificité

- **Sélective** : 1 récepteur préféré, mais peut se lier à d'autres récepteurs si elle est en excès
- **Spécifique** : elle ne peut se lier qu'à 1 récepteur, même si elle est en excès par rapport au nombre de récepteurs présents. C'est le mieux et c'est ce qu'on recherche, mais en pratique, il n'existe pas de spécificité absolue. Au mieux les substances sont **hautement sélectives**

Type de récepteurs

- Couplé à une protéine G (→ second messenger, métabotropiques)
 - Canaux ioniques (ionotropiques)
 - Récepteurs métabotropiques à activité enzymatiques (ex : tyrosine kinase)
- Sur la membrane, effet rapide
- Récepteur intracellulaire → Augmente la synthèse de protéine → effet lent car génomique

Relation concentration / effet

Courbe : **hyperbole** → l'effet monte jusqu'à un plateau et monte de moins en moins rapidement au fur et à mesure.

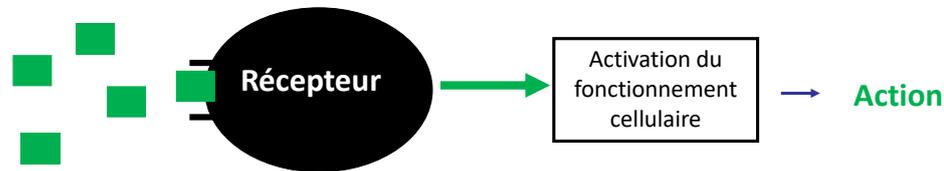
On arrive à B_{max} : **pourcentage maximal de récepteur occupés par la substance**, or l'effet se fait par les récepteurs, donc à B_{max} l'effet n'augmente plus.

Cette relation est fonction de :

- **Cinétique de la liaison** médicament-récepteur
- De la fraction des récepteurs occupés

Agoniste

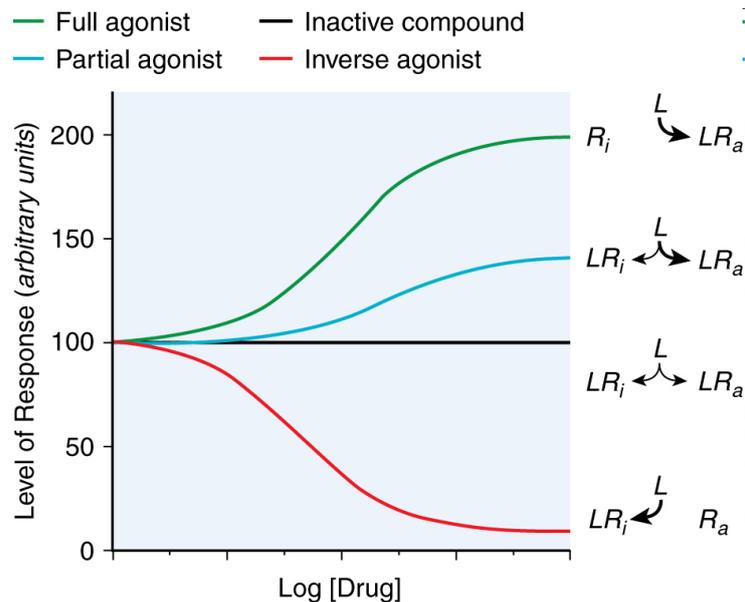
La substance active le récepteur de la même manière que le fait une substance endogène



→ **Activité intrinsèque d'un agoniste** : capacité à déclencher un récepteur

On définit l'activité de la substance par rapport à l'activité de la **substance endogène** :

- **Agoniste** : la liaison au récepteur mime entièrement l'action de l'endogène
- **Agoniste partiel** : la liaison au récepteur produit une partie de l'effet de la substance endogène
- **Agoniste inverse** : la liaison au récepteur produit un effet différent (inverse) de celui de la substance endogène. N'existe quasiment pas dans la réalité.

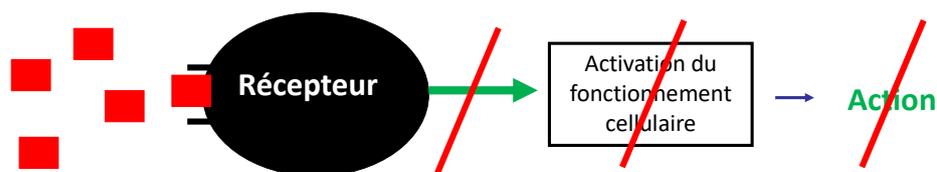


Ra= récepteur sous forme active, Ri= récepteur sous forme inactive, L= ligand

Antagoniste

La substance se lie au récepteur, mais n'a pas d'effet sur le récepteur, mais **la substance endogène ne peut plus se lier**.

Donc il n'y a plus d'activation de la machinerie cellulaire.

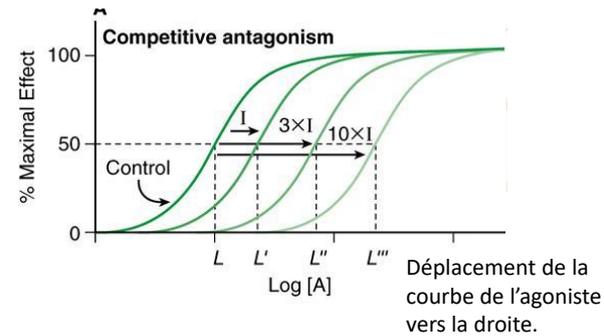
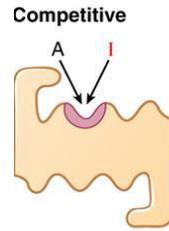


La substance n'a **pas d'activité intrinsèque**, elle se place juste à un endroit.

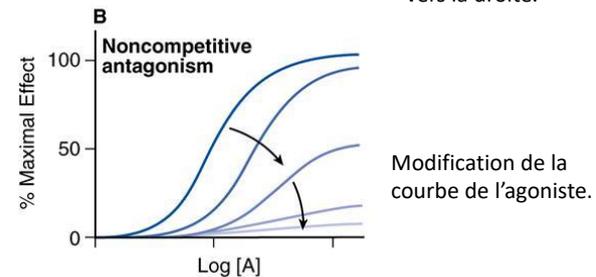
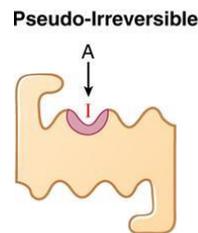
Comme il est lié et prend la place, **il inhibe l'effet de la substance endogène**.

Antagoniste compétitif : effet vient du fait qu'il est lié au récepteur, donc la substance endogène ne peut plus se lier → compétition.

Déplace la courbe concentration-effet vers la droite car il faut plus de substance pour avoir un effet identique de la substance endogène.



Antagoniste non-compétitif : change la conformation du récepteur, ses propriétés, et donc on ne peut plus arriver à B_{max} car le ligand ne peut plus se lier → baisse l'activité (pseudo-irréversible)



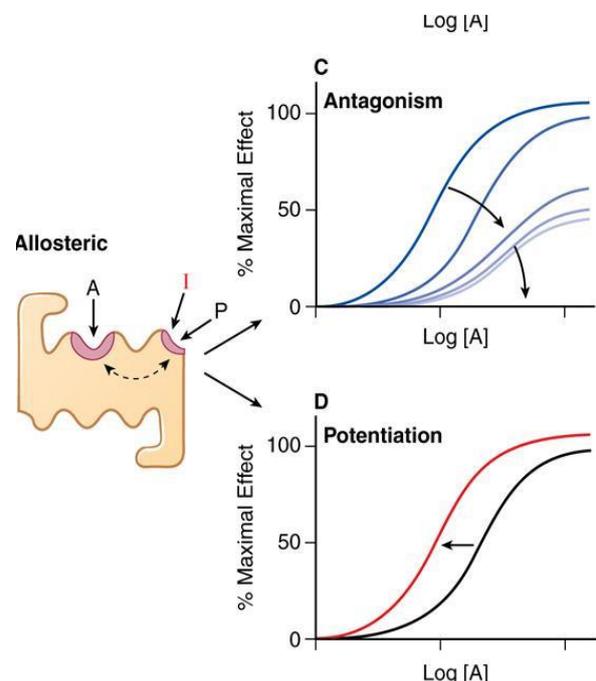
Irréversible : peut tuer le récepteur, donc il faut resynthétiser des récepteurs pour que le système marche à nouveau.

Pour un antagoniste non-compétitif, la courbe est déplacée vers la droite un peu, mais on a surtout un **effondrement de l'effet maximal** (V_{max} diminuée cf. cours biochimie premier semestre).

Effecteur allostérique : se lie à un site distinct du site de liaison du ligand endogène : site allostérique, qui va avoir une action soit **positive** (potentialise l'effet du ligand endogène) soit **négative** (diminue l'effet du ligand endogène).

Par exemple le système GABAergique : benzodiazépines sont des effecteurs (activateurs) allostériques des récepteurs GABAergiques. Quand elles se lient, **augmentation de la fréquence d'ouverture du canal en présence de GABA** → potentialise l'effet GABAergique car besoin d'une moins grande quantité de GABA pour ouvrir le canal

Effecteur allostérique négatif : diminution de l'effet max, car empêche le système de fonctionner de façon optimale.



Relation dose-réponse clinique

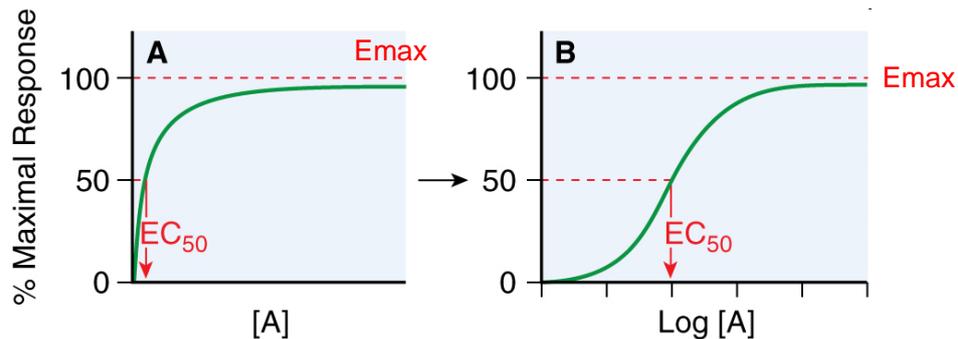
→ Dépend de 2 paramètres : **EC50** et **Emax**

- ➔ Relation entre la quantité de médicament et l'intensité de l'effet observé
- ➔ Se mesure en injectant différentes quantités et en observant l'effet obtenu

Le **maximum de l'effet** est atteint quand :

- Tous les récepteurs sont occupés
- Les processus cellulaires deviennent **limitants**

Afin de pouvoir comparer les courbes dose-réponse de différentes substances on utilise un échelle logarithmique.



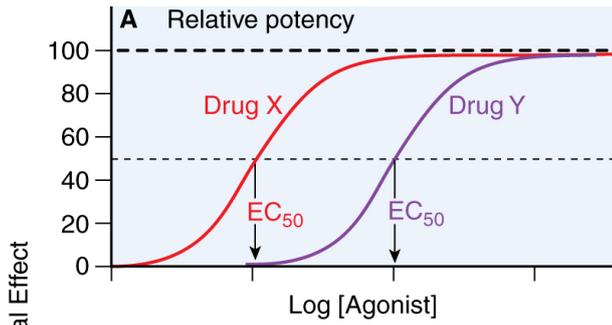
Emax : effet maximal après la saturation de tous les récepteurs

EC₅₀ : concentration où on obtient la moitié de l'effet max

- ➔ Qualifie la **puissance** de l'effet = sa capacité à se lier à un récepteur (affinité)
- **Efficacité** : capacité d'une substance à produire un effet → dépend de l'**activité intrinsèque (Emax)**. Un agoniste total a une haute efficacité
Un antagoniste n'a pas d'efficacité car il n'a pas d'activité intrinsèque
- **Puissance** : capacité à produire un effet à faible dose → dépend de l'**affinité** de la substance pour le récepteur (**EC₅₀**)
- ➔ Plus EC₅₀ est bas, plus l'affinité est forte → la puissance est forte

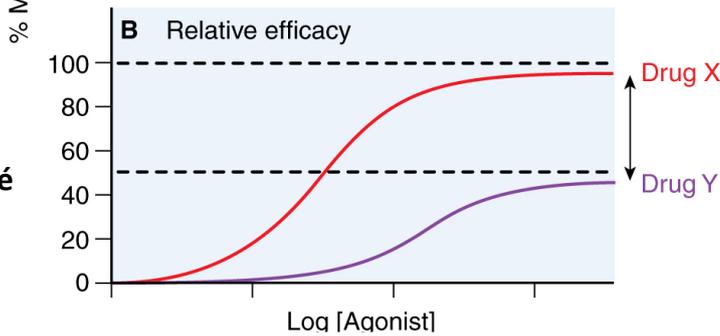
NB : $EffetConcentration50\% EC50 = EffetDose50\% ED50$

- ➔ Un médicament peut donc être efficace et/ou puissant



Même efficacité (E_{max})

Puissance Puissance X > puissance Y (Pas le même EC_{50})



Efficacité

Efficacités différentes, puissance quasiment pas différente.

X est plus efficace que Y.

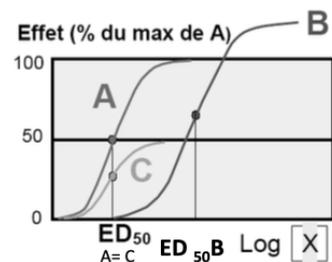
Un antagoniste est caractérisé par sa puissance car il n'a conceptuellement pas d'effet intrinsèque et donc conceptuellement pas d'efficacité : soit il en faut beaucoup soit pas beaucoup pour obtenir un effet.

Efficacité:

$B > A > C$

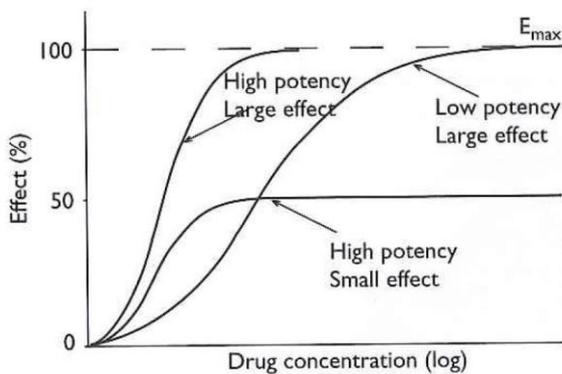
Puissance:

$[A=C] > B$



NB : $ED_{50} = EC_{50}$

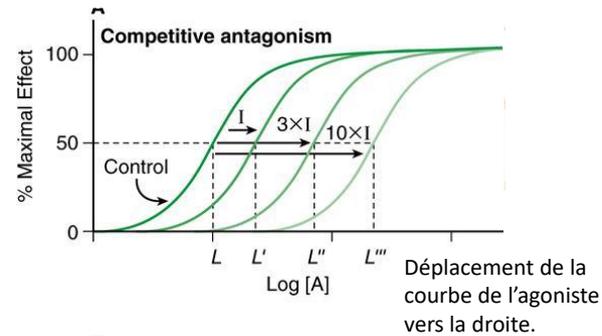
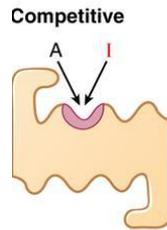
→ L'effet net dépend donc de la puissance et de l'efficacité.



Antagoniste compétitif

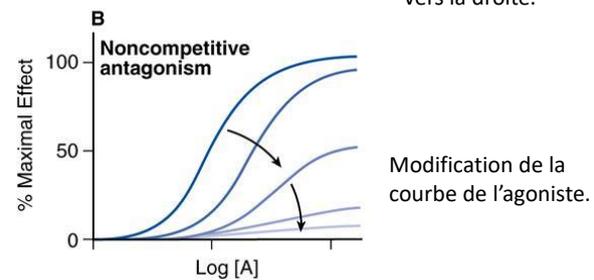
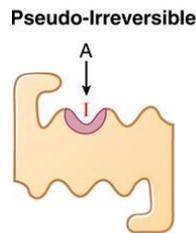
Va augmenter la EC_{50} (car il faut plus d'agoniste pour obtenir le même effet que sans l'antagoniste)

→ L'affinité de la substance endogène diminue



Antagoniste non compétitif

Diminue le E_{max} car moins d'effet possible (récepteur comme piraté), et change un peu EC_{50} mais ce n'est pas ce qui est important dans ce cas de figure)

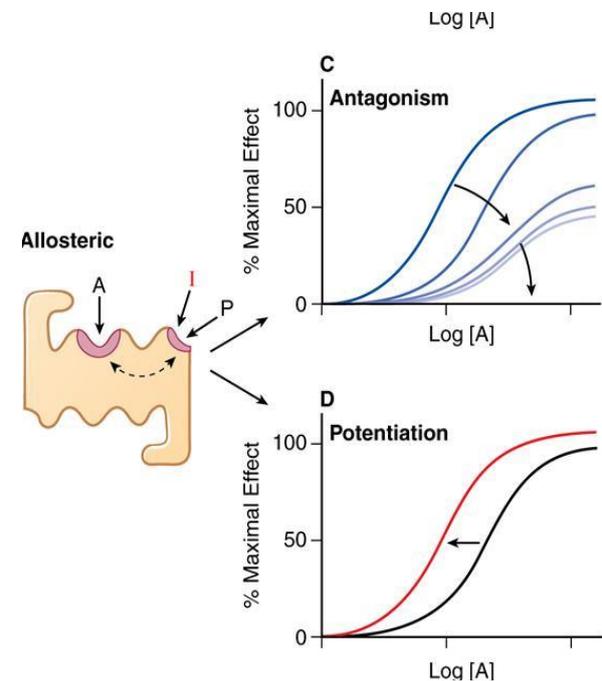


Effecteur allostérique

Se lie à un site **distinct** de la substance endogène/agoniste et peut potentialiser l'effet ou inhiber l'effet.

→ Déplacement de la courbe effet/dose
Positif : diminution de EC_{50}

Négatif : diminution de la courbe dose-effet (augmente EC_{50} et diminue E_{max})



→ Découverte et développement d'un médicament :

Détermination de la relation dose-effet, établir l'effet du médicament

→ Se trouve d'abord *in vitro* sur des fragments d'organes

Avantages :

- Connaitre la concentration dont on a besoin au niveau du tissu cible
- On a plus de précision sur l'observation de l'effet
- Suppression d'éventuels mécanismes de compensation du corps
- Bonne description du mécanisme d'action de la substance

Inconvénients :

- L'organe peut être lésé par la préparation
- Perte du contrôle physiologique que le corps fait sur l'organe puis qu'il est isolé
- Caractère artificiel de l'environnement

Exemple : étude de l'effet d'un diurétique : effet sur un organe isolé n'est pas le même que dans l'organisme car il va induire une chute de tension qui sera compensée par d'autres mécanismes de l'organisme, allant à l'encontre de l'effet du diurétique.

Évaluation de l'effet d'un médicament après le test sur un organe isolé =

- Courbe dose-réponse chez l'animal
- Courbe dose-réponse chez l'homme (volontaires sains)
- Test chez les malades

Développement d'un médicament

- « Idée » d'une molécule et développement
- Test sur cellule ; organe isolé ; animal ; homme

Le long de ces tests, la majorité des substances sont jetées et très peu arrivent au bout

Sur des humains :

Phase 1 : sur les volontaires sains → établissement des paramètres pharmacocinétiques

Phase 2 : groupes de patients sélectionnés

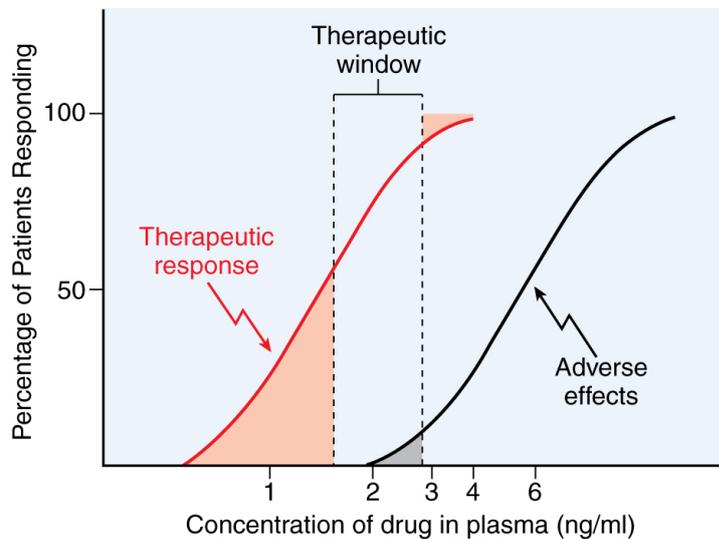
Phase 3 : étude clinique, groupes de patients comparés avec traitement usuels

Marge thérapeutique

Pour déterminer la sécurité d'une substance : on fait une courbe dose-effet indésirable de la substance

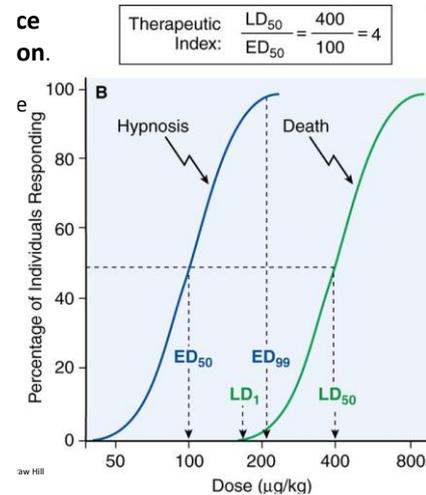
Marge thérapeutique : intervalle entre courbe d'efficacité et courbe de toxicité (courbe dose-effet indésirable)

But : avoir un intervalle le plus large possible, car la concentration dont on aura besoin pour avoir l'effet sera éloignée de la concentration qui donne des effets indésirables.



→ **Marge de concentration ou j'ai un effet important et des effets indésirables faibles. On aimerait bien aller plus vers Emax mais on aurait trop d'effets indésirables**

LD₅₀ : dose à laquelle 50% des animaux meurent (Létal Dose)



Plus la marge thérapeutique est grande mieux c'est, car si elle est faible, la dose pour avoir un effet est très proche de la dose toxique.

Index thérapeutique :

$$\text{Therapeutic Index: } \frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$$

Plus l'index thérapeutique est grand, plus la marge est grande

→ **Effets indésirables**

Type A (« augmenté ») : proviennent de l'action pharmacologique de la substance

- Effet du médicament exagéré
 - Effets indésirables les plus fréquents
 - La réponse est qualitativement attendue : trop d'effet du médicament (ex : chute de tension après un hypotenseur) mais non recherchée ou exagérée

- Le risque augmente si la dose est grande
- **Ils sont évitables** ! On peut diminuer la dose, prendre en compte les risques de la dose donnée.

Effets indésirables pharmacologiques :

Proviennent de l'absence de spécificité : la molécule va se lier sur d'autres récepteurs en plus de celui visé, surtout en trop forte dose.

Exemple

Atropine : antagoniste des récepteurs muscariniques. Par exemple sert pour la bronchodilatation (effets parasympatholytiques donc sympathiques, donc effet sympathique sur les β -2 adrénergiques → relaxation des muscles lisses des bronches : bronchodilatation).

Mais on en a dans beaucoup d'autres endroits, donc on veut une bronchodilatation, mais on va potentiellement agir sur les glandes salivaires : bouche sèche, et d'autres endroits.

On essaie donc de développer des **traitements topiques** : inhalation pour le poumon, mise dans l'œil pour une mydriase et un fond d'œil...

Absence de spécificité : Exemple : prométhazine est un antipsychotique antagoniste dopaminergique et se lie sur les récepteurs dopaminergiques ; mais aussi muscarinique, histaminique, NA, ... effets indésirables pharmacologiques.

(→ provoque hypotension, sédation, sympatholytique...)

- ➔ Même si la substance est complètement spécifique à 1 récepteur, elle va agir sur ces récepteurs qui sont présents sur plusieurs organes et avoir d'autres effets indésirables

Surdosage

La marge thérapeutique change selon le type de patient !

Exemple :

Jeune homme avec dose standard X fait l'effet sans soucis, mais si on en met trop c'est dangereux.

Vieil homme avec la même dose fait des gros effets secondaires (effet de la morphine par exemple)
→ dose standard de morphine peut provoquer une dépression respiratoire.

- ➔ La dose standard devient un surdosage

Il faut être attentif aux effet indésirables pharmacologiques même en administration topique car peut passer en systémique.

→ **Type B** : bizarre

Réponse inattendue et rare, généralement implique l'arrêt du médicament immédiat.

Exemple : **allergie** (immunologique) ; ne se manifeste pas à la première injection, mais à la 2^e

- Ne proviennent pas de l'action pharmacologique de la substance
- Plus rare que type A
- Réaction allergique due à problème **génétique** ou **immunologique**
- Indépendant de la dose : peuvent même arriver à très faibles doses
- On ne peut pas anticiper
- On ne peut pas diminuer la dose, **on doit arrêter le médicament**

→ **Adaptation pharmacodynamique**

Les récepteurs ont un **état dynamique** ! Leur nombre et leur état varie selon les conditions de l'organisme. Ces adaptations varient.

- Reflet de la capacité d'adaptation de l'organisme qui réagit
- Au niveau moléculaire puis cellulaire

Désensibilisation des récepteurs : perte de la capacité à déclencher la réaction biologique.

- Changement de conformation, moins de récepteur, découplage, phosphorylation, ...

Hypersensibilisation des récepteurs : induite par l'absence prolongée d'un agoniste ou la présence prolongée d'un antagoniste → augmentation du nombre de récepteur

Tolérance :

L'organisme s'adapte à la substance → il faut augmenter la dose avec le temps pour le même effet

Par **désensibilisation des récepteurs** ou **induction enzymatique** (métabolisme) trop fort

Tachyphylaxie : forme de tolérance qui s'installe très vite (à peu près 12h) → **il faut faire des séquences avec et sans médicament pour « reset » le système**

Dépendance pharmacologique

- L'organisme s'habitue à avoir la substance
- **Un syndrome de sevrage** se manifeste suite à l'arrêt brusque de la substance
- Survient chez tous les sujets !
- Mais l'intensité du syndrome varie selon l'individu

Généralement, le syndrome de sevrage fait **un effet opposé au médicament**

Exemple : la morphine

Effet : antalgie (antidouleur), euphorie-détente, somnolence, myosis, constipation, nausée, dépression respiratoire

Effet du sevrage : douleurs, anxiété, insomnie, mydriase, diarrhées

Attention : Ne pas confondre avec une **addiction (dépendance psychologique)** :

- Utilisation compulsive et incontrôlée de la substance malgré des conséquences nuisibles évidentes
- « Craving » : désir irrésistible de consommer la substance
- Tolérance et adaptation des récepteurs → dose ↗
- Ne survient pas chez tous les sujets exposés à la substance, va bien au-delà du syndrome de sevrage

Ne pas oublier que l'effet pharmacologique dépend de tout, de la pharmacodynamique et cinétique.

Conclusion : la pharmacodynamique

- Ce que le médicament fait au corps
- Étude du mécanisme d'action des substances
- Étude de l'effet positif ou négatif des substances en clinique
- Une substance agit par le biais de sa liaison à un récepteur
- **Sélectivité** : liaison préférentielle d'une substance avec un récepteur. Lorsque la substance est présente en grande quantité, elle « perd sa sélectivité » et se lie à d'autres récepteurs.
- **Spécificité** : liaison exclusive avec un récepteur (impossible en pratique)

- **Agoniste** : substance ayant une activité intrinsèque qui, une fois liée, a le même effet que le ligand endogène.
- **Agoniste partiel** : substance ayant une activité intrinsèque moins importante que l'agoniste → déclenche partiellement l'effet.
- **Agoniste inverse** : substance avec une activité intrinsèque, sa liaison avec le récepteur produit un effet différent (souvent opposé) à celui produit par la liaison agoniste-récepteur.

- **Antagoniste compétitif** : substance n'ayant pas d'activité intrinsèque propre, mais qui déplace l'agoniste → inhibition réversible de l'effet.
- **Antagoniste non compétitif** /pseudo irréversible ou irréversible : substance sans activité intrinsèque, dont la liaison avec le récepteur en modifie la configuration → inhibition irréversible de l'effet.
- **Effecteur allostérique** : se lie à un site distinct de l'agoniste et peut soit en potentialiser l'effet soit en diminuer l'effet.

- **Efficacité** : définie par **Emax** sur la courbe dose-réponse, dépend de l'activité intrinsèque de la substance.
- **Puissance** : définie par **l'ED50** sur la courbe dose-réponse, dépend de l'affinité de la substance pour le récepteur ; capacité à produire un effet à faible dose
- **Marge thérapeutique** : différence entre la courbe dose-réponse et la courbe dose-effet toxique.
- **LD₅₀** : dose à laquelle 50% des animaux meurent.
- Index thérapeutique : se mesure chez l'animal : LD50 / ED 50

- 2 types d'effets indésirables :
 - o **A** : dose-dépendants, prédictibles → diminution des doses
 - o **B** : non dose-dépendants, imprévisible → arrêt de la substance
- **Tolérance** : adaptation de l'organisme à la présence continue d'une substance. Nécessite une augmentation des doses pour avoir le même effet.
- **Dépendance « pharmacologique »** : se manifeste chez tous les sujets par un syndrome de sevrage à l'arrêt brusque.
- **Syndrome de sevrage** : ensemble des symptômes qui surviennent au moment de la privation d'une substance qui induit une pharmacodépendance.

- **Dépendance psychologique ou addiction** : ne survient pas chez tous les sujets exposés à la substance et va bien au-delà des manifestations du syndrome de sevrage à l'arrêt brusque de la substance.