

C.1.13-1.14



La réponse corporelle de l'animal face aux médicaments

Principaux aspects pharmaceutiques

1.

Dans l'étude de drogue, de nombreux tests sont effectués in vitro.

*L'un des facteurs les plus importants est le taux de dissolution, car il détermine **le taux d'absorption**.*

Si l'on trace la concentration de drogue dans le sang ou l'urine, il est possible de déterminer:

- ***la constante de dissolution;***
- ***la constante d'absorption;***
- ***la demi-vie biologique;***
- ***la constante d'élimination;***
- ***d'autres paramètres (utilisant des équations ou méthodes graphiques).***

Généralement, la **validité biologique augmente en proportion direct au taux de dissolution.**

Chaque type de formulation pharmaceutique a son propre comportement (e.g. oral formulations augmentent leur validité biologiques de *dragées* → *solutions aqueuses*).

Dans les tests hygroscopiques, à la fois, **bioequivalence** et les résultats cliniques *du traitement sont pris en considération.*

Concernant les doses utilisées, quelques unes peuvent être distinguées:

- **La Médiane de la dose efficace (DE50)** représente la dose induisant des effets positifs pour 50% des individus d'une population.

La dose Idéale (DI99) représente la dose induisant un effet positif pour 99% des individus d'une population.

- **La dose Létale (DL50)** représente la dose induisant un effet léthal pour 50% des individus d'une population.

L'augmentation injustifiée d'une dose cause aussi l'augmentation d'effets néfastes, toxicité et même mortalité, déterminant en même temps l'augmentation des marges de sûreté entre **ED** and **LD50**.

Plus la différence entre **ED** et **LD** sera grande, plus le produit sera 'sûr'. Le ratio entre la dose qui produit les effets secondaires et celle à thérapeutique effet est appelé thérapeutique index (TI) ou limite de sûreté , et indiqué si la drogue peut être sélectionnée.

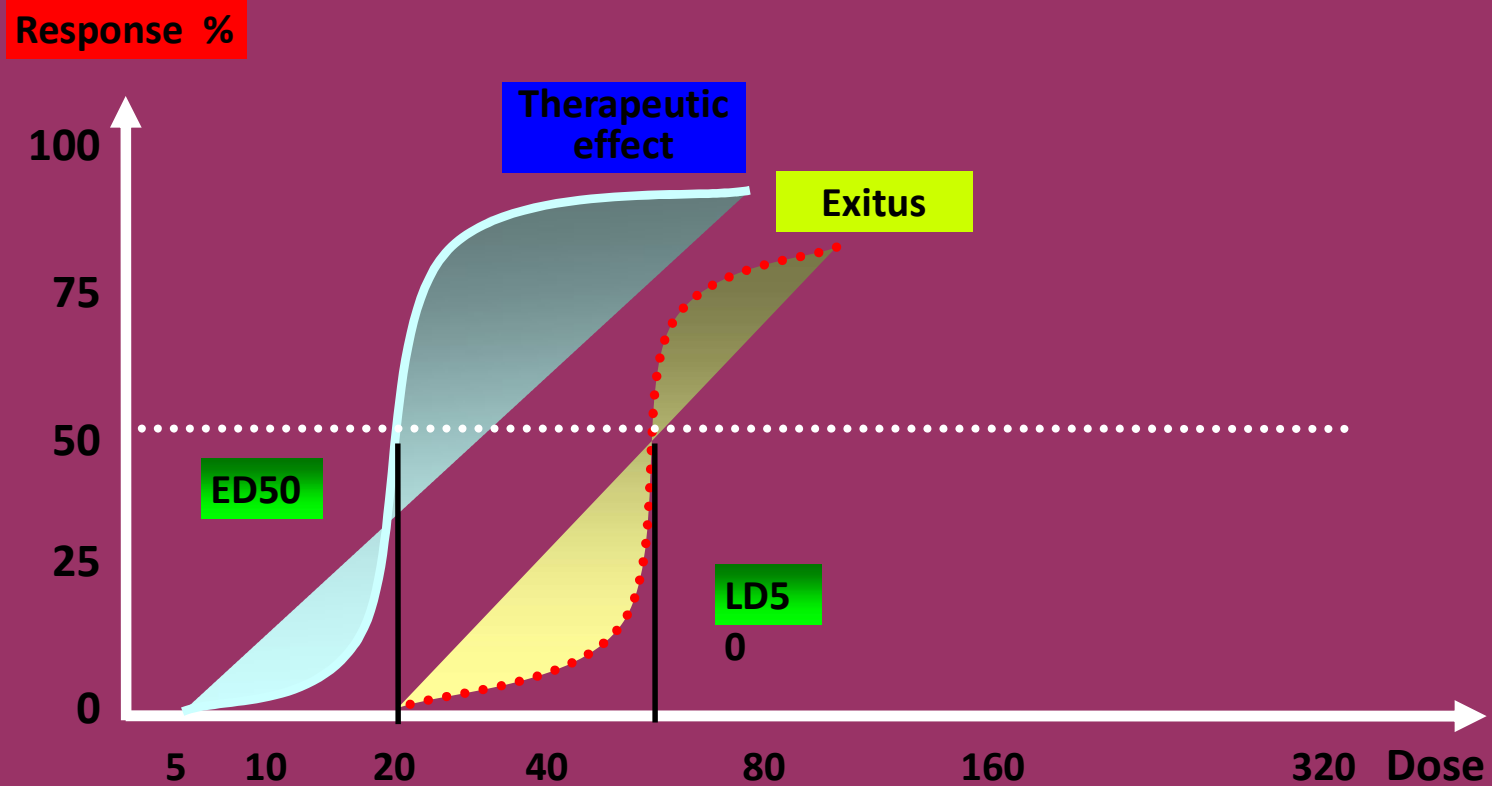
Dose produisant des effets négatifs

T. I. = -----

Dose à effet thérapeutique

Une drogue peut avoir de nombreux thérapeutiques index, si elle a plus d'effets secondaires ou plus d'effets thérapeutiques.

Le dosage correct est établi en **déterminant la limite de sûreté et la relation entre la dose maximum thérapeutique et la dose minimum induisant la toxicité.**



Représentation graphique de ED50 et LD50 pour une drogue hypothétique qui peut être utilisé comme thérapeutique dû à sa limite de sûreté tolérable.

pharmacocinétiques d'administration
et d' absorption

La plupart des drogues administrées oralement sont de **formulations solides**. Les substances relâchées de l'excipient → diffusent → croisent le G. I. and hépatique barrière → into the portal vein.

Le degré de stabilité d'une drogue en contact avec des enzymes affectera la quantité de drogue atteignant la circulation systémique. Par exemple:

**amoxicilline sera absorbée à 60-70%,
ampicilline à 20-40%,
neomycine, seulement à 3-6%.**

La différence entre le pH du plasma et le tract G.I, joue un rôle dans l'absorption de drogue administrées oralement.

Par exemple: le gastrointestinal pH pour chaque espèce est:

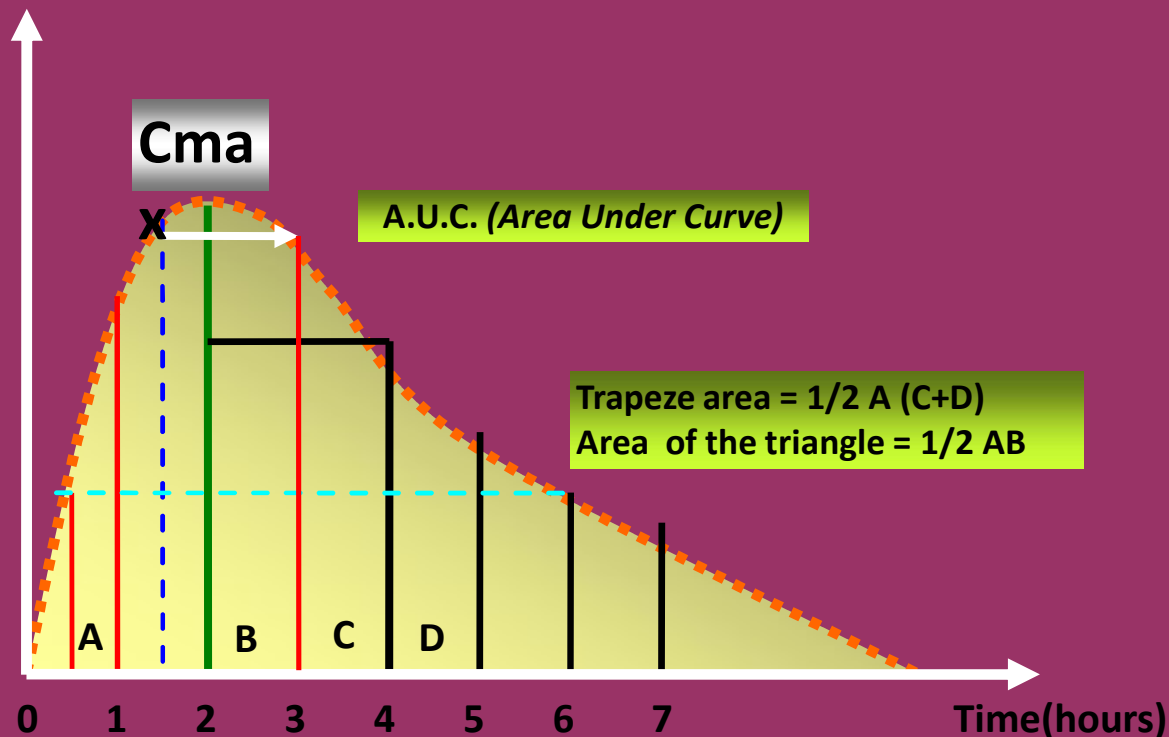
**chevaux = 5,5,
chien = 2,5-3,
cochon = 3-4.**

Un important physiologique facteur dans l'absorption de drogue est le taux d'évacuation par le digestif tract. Les microorganismes dans le tract digestif, peuvent être détruit par les drogues résultant à une plus lente digestion et évacuation. Chez les ruminants par exemple, la fermentation microbienne dans les compartiments digestifs à un pH = 5.5 - 6.5.

Les drogues (en particulier antibiotiques) inactiveront la microflore avec des conséquences direct sur le taux de vidange des compartiments gastriques.

Quantifier l'absorption est basée sur la concentration de plasma (P_c) de la drogue, et la représentation graphique est montrée dans la figure ci -dessous.

The plasma concentration of the drug ($\mu\text{g/ml}$)



Le taux d'absorption- est le temps necessaire pour que la moitie de la dose ($T_{1/2}$) administree soit absorbee et trouee dans la circulation systemique .

Le niveau d'absorption (biovalidite) - represente l'etendu pour lequel la dose de drogue administree entrant dans la circulation systemique reste inchangee (comme une forme active).

$$\text{B.D.} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC IV}}$$

Pour la meme drogue, la biovalidite varie d'un individu a l'autre ou d'une espee a l'autre. Par exemple chez le chien, les drogues administrees oralement ont different BD:

digoxin cpr. -1mg / animal = 80% systemique BD

- propranolol cpr. 80mg / animal = 2-7% systemique BD
- lidocaine solution 10mg / kg par poids corporel = 15% systemique BD

Biodisponibilité

De drogues a.u.v.

L'influence qu'une formule a sur l'action de substances active est d'importance fondamentale. *Dernièrement une notoriété plus ample est attribuée à la notion de biovalidité.* La biovalidité biologique joue un rôle pour indentifier les changements, les drogues dans le corps sont exprimées en pourcentage comme ci-dessous:

$$\% \text{ validite} = \frac{S1}{S2}$$

ou:

S1= le niveau sanguin obtenu de la preparation de test.

S2= la concentration sanguine d'une preparation de reference.

Une formulation pharmaceutique devrait avoir une vitesse d'action spécifique et predictable, dependant des diverses réponses d'individu.

Polymorphisme:

C'est la propriété d'une substance à cristalliser de différentes manières. Les Polymorphes ont la même propriété chimiques mais différentes propriétés physiques.

Le polymorphisme cristallin

C'est l'abilité d'une substance à cristalliser en deux voir plus cristalline forme *avec un arrangement spatial différent*. Les substances amorphes ont habituellement de petites particules et peuvent être trouvées sous forme anhydrique ou molécule d'eau cristalline.

Par exemple:

Les substances anhydriques de caféine et théophylline ont un **taux de dissolution** plus haut que les formes cristallines

Par conséquent: le *degré de solubilité, de solidité, de configuration, dimension, optique et électrique propriétés..... sont différent d'un polymorphe à l'autre modifiant la validité biologique.*

L'Hydrocortisone acetate peut exister sous formes cristallines, chacune avec leur propre validité biologique. *Chloramphenicol, avec ses formes palmitate et stearate* , existe sous 3 polymorphiques formes: 2 cristallines et 1 amorphe, le plus active étant la 2nd forme cristalline, connu comme chloramphenicol ester (Leucuța, 1975).

Les autres substances actives (ex. acetyl salicylic acid, barbiturates, corticoids, sulphathiazole, steroid derives, etc.) peuvent avoir plus de cristalline forme, chacuns avec leur propre vitesse de dissolution, et d'absorption.

La Designation de polymorphe

On utilise pour cela les nombres romains (le nombre I correspondant a la forme la plus stable) ou en lettre capital (dans l'ordre de leur découverte).

Les formes thermodynamiquement instable sont appelees metastable.

Les Metastable polymorphes sont preferés car l'utilisation de forme avec haute énergie et solubilité constitue un avantage.

Par exemple, novobiocine (amorphe, forme acide) ne peut pas etre traité en suspension car en moins de 6 mois à température ambiante, il devient cristallisé.

La taille des particules

Pour certaines substances à **faible solubilité**, la taille des particules déterminent l'absorption gastrointestinale. Par conséquent, l'efficacité thérapeutique est directement proportionnel au logarithme de l'aire de surface de la particule. (Leucuța, 1975).

Par exemple: Particules de griseofulvine, sulphure, cortisone (prednisolone, medroxyprogesterone), sulphadiazine, barbiturates (finement pulverisés).

Parfois l'utilisation de **particules de différentes taille** est requis, afin d'obtenir une **activité optimale**. (effets nefastes réduits, intolérance éliminée, effet maximum).

La taille des particules influence directement l'activité des drogues qui sont administrées (ex. penicillines, testosterone esters). Dans ce cas, la taille des particules est entre **1 et 20 μm** et la drogue généralement consiste **de poudre microns**, comprenant de très petites particule (mono-particules).

Il a été confirmé que **la tolérance d'une drogue** est intimement liée à la **taille des particules**

Par exemple:

L'Aspirine administrée en tant que **monoparticules cause moins de saignement gastrique** que lorsqu'administré sous forme de large particules.

*Nitrofurantoin*e sous forme de petits cristaux causent aisement des effets secondaires (vertigo, nausée), différent de sous la forme de larges particules (plus difficile à absorber). Par conséquent, la taille de particule optimale (pour éviter une dissolution trop rapide) est **50-100 μm** .

Pour bénéficier d'une action complète pour certains antibiotiques digestifs et anthelminthique, ces drogues ne doivent pas avoir de rapide dissolution. Voilà pourquoi la taille de particule la plus efficace est de **100 μm (Leucuța, 1975)**.

L'aspect des techniques pharmaceutiques et pharmacologiques doivent être pris en compte lors de la détermination de la taille de particule. Il est important dans le cas de certaines formes pharmaceutiques (ex. poudres, tablettes, dragées, suspensions, suppositoires, pommade) d'établir la méthode de mesure et la limite de taille de particule pour chaque substance.

Bioéquivalence

De drogues a.u.v.

Deux drogues sont **bioéquivalentes** lorsqu'elles produisent le même effet thérapeutique et ont le même taux et étendu d'absorption.

Afin de déterminer la bioéquivalence d'une drogue, on doit la comparer à une autre ou avec un set de conditions de qualité requises.

- **bioéquivalence chimique**

La quantité de substances actives présente dans 2 ou plus préparations;

- **bioéquivalence clinique**

Deux préparations contenant la même substance active donnant des résultats identiques, mesurée au travers de réponses pharmacologiques ou évaluées en contrôlant un symptôme ou une maladie.

- **Bioéquivalence thérapeutique**

Des drogues à structures différentes, donnant le même résultat clinique.

Bioéquivalence décrit 2 préparations contenant la même substance à quantité égale, permettant la substance active d'entrer la circulation générale à même vitesse relative, **atteignant la même concentration sanguine.**

Les facteurs suivants sont d'intérêt biopharmaceutique:

- **selection de statut chimique**(acide, base, sel, ether, ester etc.);
- **choix de statut physique** (amorphe, cristallin, polymorphe, hydrate, la taille de particule);
- **choix de la forme pharmaceutique** (liquide, souple, solide);
- **choix de l'adjuvants** (solvants, diluants, agents epaisseur ,disintegrants, antioxydants, antiseptiques, etc.);
- **choix d'une technique pharmaceutique adaptée.**

La pureté d'une substance active

Les impuretés tolérées varient dépendant du type de substance, de l'origine et destination. Par conséquent, *la substance organique d'origine synthétique est considérée satisfaisante et compatible à usage thérapeutique*, si les impuretés n'excèdent pas 0.5-1%, car la diversité de réponse dans le corps est suffisamment large pour compenser de faible pourcentage d'impuretés.

La condition est valide lorsque les impuretés sont biologiquement inertes. Certains faibles bases (alkaloids) ou certains acides (barbiturates) seront convertit en sel, grâce à la *salification avec des ions inertes, afin de les transformer en produits a haute solubilité.*

Par conséquent:

phenobarbital administré oralement sera absorbé plus lentement que son sel sodium (observé chez presque tous les barbiturates);

polymyxin sulphate est plus toxique que le **metasulphonate**, à cause de l'acidité gastrique produite (un fin précipité apparaît dissolu permettant une plus rapide absorption) (Leucuța, 1995).

Dans de nombreux cas, des différences significatives ont été trouvées entre les effets de la forme salifiée comparé à celle non salifiée.

La forme pharmaceutique

L'utilisation de telles substances **est rare**. Le composé d'une drogue est aussi formé de matériel de soutien, en addition a la substance active (solvants, emulsifiant, antioxydants, correcteurs, conservateurs, colorant, épaississants, etc.) Par définition, ils devraient être **inactive, biologiquement inerte et ne produire aucun changement physico-chimiques**, néfaste pour la substance active.

Cela est uniquement **théorique**, car les substances de soutien peuvent modifier l'absorption de drogue. (soit en augmentant ou diminuant la vitesse d'absorption, et les effets pharmacologique d'un adjuvant peuvent être connu.

Par exemple:

- **les excipients de preparation dermatologique** peuvent influencer le *degré d' i.d. pénétration de la substance active* ,
- **les surfactants** (complexes de solvants hydrophiliques, PEG) sont utilisés pour synthetiser une forme pharmaceutique adaptée du *systeme solubilisé de drogue* (faiblement soluble avant) et donc une absorption favorable.

Ces substances, (souvent utilisées comme solubilisant et émulsifiant),
généralement agissent de **trois manières**:

- **humification – à faible concentration**, les surfactants diminuent la surface tension. L'effet se produit au sein du système biophysique (solide / liquide) composé de la drogue trouvée dans les fluides de G.I. Et soutient la dissolution de substances faiblement solubles. Aussi, certains surfactants améliorent l'absorption de drogue administrées comme **gouttes pour yeux, suppositoires ou pommade**.

- **complexation** - à haute concentration, les surfactants forment des complexes entre les drogues à caractère lipophile. Ce phénomène a été reporté dans le cas de surfactant antiseptiques associés.
- **influence le processus physiologique.**

Certain surfactants peuvent altérer le processus physiologique, dont les plus importants sont:

1) changement de la perméabilité de la cellule,

2) inhibition de l'activité gastrique;

3) évacuation différée dans l'estomac.

Work technique

Influence la validité biologique d'un produit. Il a été montré précédemment que différents groupes d'une même drogue ont différentes caractéristiques. Cela est dû à des changements de conditions de travail.

Par exemple: tablettes and dragées à cause de ces petits changements ne sont pas désintégrés à temps et n'ont donc aucun effet

Concernant l'instabilité, on peut parler de **dégradation chimique d'une substance active**. Accompagnée par la réduction de l'activité de la drogue due à sa dégradation chimique entravant **la libération du principe active** ou cause des changements destructifs pour les caractéristiques de la drogue.

La création de préparations qui maintiennent **leur qualité** pour une longue période requiert une bonne formulation de qualité et bonne technique de travail. Cela n'est pas facile à atteindre car les facteurs étudiés (température, lumière, humidité, air, microorganismes) peuvent causer **des interactions imprévisibles**.

Grâce à la biovalidité (BA), les fabricants sélectionnent *la forme la plus appropriée d'administration*, non seulement d'un point de vue médical (moyen d'administration et dosage), mais aussi concernant l'activité biologique et paramètres d'individus (âge, sexe, maladie..., etc.).

Il existe de nombreuses différences entre les animaux monogastrique et polygastrique.

Par *exemple*: **salicylates** administrés oralement dans les capsules de gélatine en dose de 18.5, 50 et respectivement 133mg / kg par poids corporel, au chien, cochon, poney et chèvre, indiquent que le BA est:

très haut chez les : chiens et cochons,

très bas chez: les chèvres et particulièrement poney.

2. Pratiques

Elements des thérapeutiques vétérinaires

Le **choix rationnel d'une thérapie** n'est pas possible sans diagnostic précis, elle doit prendre en compte:

- **la formulation d'une drogue;**
le schème de dosage;
la limite de sureté (IT);
les contra-indications;
les effets secondaires;
les interactions de drogue;
les associations de bonne nature.

Les types de formulation de drogue

- ***label protégé***: appartient aux compagnies pharmaceutiques ayant la licence de fabrication et ne pouvant être copiée par d'autres compagnies.
- ***Le nom générique***: les drogues avec brevet expiré pouvant être aussi produit par d'autres compagnies.
- ***L'Extra label***: suivant la prescription d'un docteur, une drogue peut être utilisée en dehors des indications de production.
- ***Pour consommation humaine, qui peut être utilisé*** a.u.v., sous la responsabilité d'un vétérinaire et uniquement pour espèce dont les produits dérivés ne sont pas pour consommation humaine.
- ***non-enregistré***, lorsqu'il est utilisé sous le risque d'un vétérinaire et du propriétaire (drogues en test clinique).

- ***interdit***, qui sont défendus à l'utilisation pour certaines espèces ou pour toutes.

Dans la pratique vétérinaire il est commun d'utiliser 2 voir plus de drogues pouvant être administré à un seul animal, ayant ou non les mêmes composés pharmaceutiques.

Plus le nombre de substances administrées concomitantes est haut, plus grand est **le risque d'incompatibilité**. Dans le cas d'interactions et d'incompatibilités, les effets seront visibles sur l'animal.

- ***annihilation mutuelle (totale ou partielle)*** ou diminue les effets de substances associées menant à l'échec du traitement.
- ***Les effets négatifs sur l'animal***, manifestés par la détérioration ou l'état empirant des conditions générales, parfois même la mort de l'animal dûs aux produits toxiques.

Les interactions et incompatibilités peuvent se produire avant que les drogues entrent dans l'organisme, dûes aux phénomènes physico-chimique tels que:

1) *la précipitation;*

2) l' hydrolysis;

3) *la liquefaction;*

4) l'effervescence;

5) l'oxidation etc.

Ces intérations sont communes dans les i.m. injectables solutions, ou preparation de perfusion intraveineuses. Rappelons nous de quelques termes essentiels: *affinité, efficacité, puissance.*

Les combinaisons de drogue

Les combinaisons de drogue influencent les effets pharmacodynamiques aux travers des interactions. Les drogues peuvent être associées en une ou plusieurs administrations. Aux travers des associations on cherche à :

- **renforcer l'action des drogues;**
- **étendre l'action d'une drogue;**
- **réduire ou annuler une action conjointe.**

Les interactions pharmacodynamiques peuvent être :

- ***Synergetiques***, lorsque les drogues agissent de façon similaire (ex. lincomycin + spectinomycin → mycoplasma).
- ***Antagonistique***, lorsque les drogues agissent d'une manière opposée (ex. Effets de l'histamine/antihistamine).

Les interactions synergiques peuvent être classifiées en 2 catégories :

Addition: les effets de 2 ou plus de drogues s'additionnent
(ex. Anti-inflammatoire analgésique + antipyrétique).

→
Potentiaiser: l'effet global est supérieur à la somme des effets partiels. **Exemple:** lincomycine → Gram positive et Mycoplasma;

spectinomycine → Gram-négative, et Mycoplasma;

lincomycine + spectinomycine → Gram positive, Gram négative, et Mycoplasma

Les interactions antagonistes peuvent être:

- ***Partielles*** lorsque l'effet global est inférieur aux effets partiels.

Exemple: anti-inflammatoire non stéroïdal + diurétique;
heparin + aspirine etc.

- ***Totales***, lorsque l'effet global est nul. Exemple:
atropine + pilocarpine.

Les interactions de drogue

Les interactions de drogues sont les changements de nature et d'intensité des réponses thérapeutiques d'une drogue, comparée à une autre, administré en une ou plusieurs administrations.

- Les interactions de drogue résultent soit en augmentant ou diminuant d' a.s. Ou metabolite specifique au site d'activité biologique appelé **interactions pharmacocinétiques**, initiées par d'autres mécanismes – **interactions pharmacodynamiques**.
- **“Physiologique type”** les incompatibilités sont le resultat d'association propres ou impropres de substances actives utilisees therapeutiquement. (deviation de l'effet desire). Generallement, ce type d' incompatibilite est cause par les veterinaires, par accident ou juste ignorance (le mot **iatropathy** prend origine: **iathros = \thérapeute, pathos = éetresse**).

Les incompatibilités pharmacodynamiques sont connectées aux actions pharmacodynamiques produites par les drogues. Elles sont divisées en celles se produisant;

- ***à l'extérieur du corps (technique thérapeutique);***
- **à l'intérieur du corps**

-Les changements de **paramètre pharmacocinétiques** déterminent la présence d'autres produits médicinaux.;

- les alterations de pharmacodynamique sont dûes à la présence d'un **autre produit medicinal.**

Pharmacocinetiques

interactions

Les pharmacocinétiques d'une drogue peuvent être modifiés à tout niveau: absorption, distribution, métabolisme, excretion, avec l'implication dans l'efficacité thérapeutique (influençant la disponibilité de la substance au site d'action). Les drogues associées peuvent altérer le comportement pharmacocinétiques de chacun.

Les changements peuvent mener à:

- ***diminuer l'efficacite therapeutique;***
- ***l'apparition d'effets secondaires,*** car les changements affectent la disponibilite d'une substance au site d'action

Les interactions Pharmacocinétiques affectant la disponibilité au site d'action sont généralement conduits par une augmentation du taux d'absorption ou diminution du taux de métabolisme ou excrétion. La biodisponibilité et la bio-phase peuvent être déterminés par les interactions pharmacocinétiques, telles que:

- **le changement de taux de protéine;**
- **bloquer le métabolisme;**
- ***bloquer l'excrétion rénale.***

a. Interactions sur l'absorption

Les mécanismes, par lesquels ces processus deviennent viables sont:

- *la mobilité des drogues en provenance du site de liaison protéique plasma*
- *l'induction enzymatique / inhibition (changement de biotransformation).*



Cela résultera en modifiant la demi-vie ($t_{1/2}$).

L'Absorption Gastrointestinale d'une drogue peut être accélérée par l'intervention d'une seconde drogue. Exemple: phenacétin, paracétamol, vitamine B12 seront absorbés plus rapidement en présence de sorbitols, epinephrine administrés i.m.

En combinaison avec un anesthésiant local déclenchera son absorption par **un effet vasoconstricteur local.**

L'Influence du digestif tract sur l'absorption

Dans l'intestin, en présence d'autres drogues, les molécules de metal sels (ex: Ca^{+2} , Mg^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+3}) produisent les combinaisons faiblement solubles, donc ont une mauvaise absorption. (e.g.: tetracycline en poudre administrée dans le lait ou lait + nourriture donné aux jeunes; ce défaut peut être corrigé en espacant les administrations de lait toutes les 2-3 h après l'administration de drogue)

- ***Tetracycline*** administrée simultanément avec des préparations contenant de l' aluminium hydroxide (ex. antacids, digestive bandages) déterminent la diminution net de plasma niveau de tetracyclines (meme 90%), dû à la formation de chelates.
- ***l'Administration d'anions avec une affinité accrue*** pour les molécules d'acides peuvent influencer l'absorption, *particulieremènt de lipides*, thyroid hormones, cardiaques glycosides, les composés ioniques de fer, warfarin, phenylbutazone, vitamines A, D, E, K, etc.
- ***les anticholinergiques et opiates*** retardent la vidange gastrique, reduisant l' absorption d'autres drogues de p.o. L'alteration du peristalsis peut retarder aussi la dissolution de certaines pillules.

Les drogues persistantes dans l'intestin peuvent avoir **une absorption insuffisante**.

Exemples:

- **Metoclopramide** (stimulant de vidange gastrique) augmente l'absorption de paracetamol, mais diminue la concentration de digoxin dans l'estomac.
- **Neostigmine (anticholinesterase drogues)** altèrent le taux d'absorption de plusieurs drogues associées, dû à la stimulation du peristalsis intestinal.
- **Barbiturates** (e.g. phenobarbital) diminue l'effet antifongique de griseofulvin.
- **Les purges Salines** diminuent l'absorption en diluant les contenus intestinaux et accélérant le transit.
- **La flore intestinal** modifie l'activité de différentes substances actives, dûs aux changements biochimiques ayant lieu

Les antibiotiques peuvent agir directement sur la flore intestinal et indirectement modifier la concentration plasmique de certaines drogues.

Exemples:

- ***Les effets anticoagulants' augmentent en détruisant la*** vitamine K-responsible de la flore production avec une administration concomittante de : chloramphenicol, neomycin, oral sulphonamides et penicilline dérivés.
- ***Concomitant administration d'un large spectre d'antibiotiques*** peuvent causer de l'enteritis dans certain cas (une absorption reduite decroit l'effet des anticoagulants).

Les Enzymes peuvent aussi être modifiées par les drogues; L'absorption de l'acide folique se fait en presence de glutamate *resultant de l'hydrolyse* (contenu dans les aliments). Diphenylhydantoin ou nitrofurantoin peuvent empêcher cette **hydrolyse causant la diminution du taux d'absorption d'acide folique.**

Les associations avec adsorbants (ex: charbon activé, kaolin, bentonites, powdered liquorice etc.) ou mucilage peuvent déterminer les interactions physico-chimiques qui retarderont l'absorption, dû à la rétention de particules actives de leur molécules et disposition graduelle.

Exemples:

- **kaolin réduit l'absorption de lincomycin;**
- **les cationic antacids diminuent l'absorption de tetracyclines;**
- **les drogues tensio-active augmentent la toxicité des drogues faiblement soluble, par solubilisation.**

Dans le cas d'administration parentéral, les interactions utiles thérapeutiquement sont possible

Les médicaments sous-cutanés sera plus rapidement absorbés en association avec des drogues vasodilatrices ou par l'addition de substances augmentant la perméabilité de connective tissues (ex: hyaluronidase).

- **Le retard du taux d'absorption dans les drogues administrées s.c. ou i.m.** est possible en les combinant avec des substances macromoléculaires hautement absorbables (ex: PVP) ou avec des vasoconstricteurs (ex: adrénaline, procaine).
- **Certaines interactions de drogue peuvent diminuer la perméabilité des tissus conjonctifs.**

Exemple: les oestrogènes peuvent augmenter le contenu d'acide hyaluronique dans les substances fondamentales et ainsi **augmenter le taux d'absorption des drogues associées.**

L'Influence du pH

Les jus Digestifs et intestinaux peuvent influencer l'absorption en changeant le pH de manière inattendue. Il existe **divers mécanismes pour lesquels l'absorption est affectée:**

changement du pH du jus gastrique et intestinal par les substances alcalines, diminue l'*absorption de drogues à faible acides*.

La formation de complexes,

- e.g. **tetracyclines** forment des complexes chélates réversibles ou irréversibles avec des ions métalliques (especially: calcium, aluminium, fer);
- **furosemide** forme un complexe non-resorbable avec le magnesium hydroxide.

Changement de la motilité gastrointestinale

Il existe des drogues accélérant le transit G.I., diminuent l'absorption (metoclopramide, sodium bicarbonate) ou retardent le transit intestinal (atropine, morphine analgesiques, aluminium hydroxide et magnésium).

Compétition pour le même système de transport se produit lorsque les substances qui sont transportées par le même système de transport membranaire active sont en **compétition pour le site de liaison des protéines de transport du plasma**. Au travers de la saturation de ses sites; une mutuelle réduction de l'absorption des substances attachées peuvent se produire (ex. Phénytoin empêchent l'absorption d'acide folique).

Influence du métabolisme intestinal - les enzymes intestinal peuvent métaboliser les drogues, comme c'est le cas pour chlorpromazine qui peut métaboliser jusqu'à 50%.

La diminution du flux sanguin intestinal prend place lorsque les substances avec haute solubilité lipidiques pénètrent rapidement la barrière intestinale. Dans ce cas, le flux sanguin au niveau intestinal limite l'absorption. Lorsque combiné avec un produit qui diminue ou augmente le flux sanguin intestinal, l'absorption peut alors aussi augmenter ou diminuer.

Les effets toxiques sur le tract digestif observés chez les drogues ou le mode de leur administration peut mener à des phénomènes toxiques ou malabsorption. Exemple: neomycin p.o. Pour une longue durée = atrophies de l'intestinal villi = malabsorption.

b. Interactions sur la distribution

Si une drogue est fortement liée aux protéines plasma, alors son déplacement par une substance drogue associée capable de le déplacer de manière compétitive mènera à une haute augmentation de concentration de la première substance libre.

En découlera donc un *effet potentialisé/amélioré*, car la fraction libre non liée sera d'action pharmacocinetique (accédera au pharmaco-recepteurs).

Phenylbutazone et sulphaphenazole peuvent déplacer tolbutamide des protéines de plasma, inhibant son métabolisme (menant à l' hypoglycémie).

L'acide Valproïque diminue le niveau plasma de phénytoin en l'enlevant de la protéine et accélère le métabolisme de la fraction libre.

Pour qu'une drogue soit impliquée dans les interactions capable de déplacer les substances d'une protéine (de telle sorte que le mouvement soit cliniquement important), elle doit posséder:

- une haute liaison protéique;**
- un apparent volume de distribution réduit (Vd);**
- un faible index thérapeutique.**

L'affinité pour les protéines de plasma peut être modifiée en liant une autre drogue. L'Aspirine y est réversiblement liée de même que l'acétate, serum albumine. L'albumine acétylée présente une haute affinité pour phenylbutazone (et plus faible affinité). Il est possible que la substance produisant de tels effets soit éliminée avant même son action

La fixation réversible est la condition pour qu'une drogue fonctionne, puisque les irréversibles liaisons causent des actions particulièrement toxiques.

Distribution ratio in different organs and tissues (Synthesis, Cristina)

Organ / tissues	Horse	Dog	Goat	Cow
Blood	8,60	-	4,70	7,80
Brain	0,21	0,51	0,29	0,06
Heart	0,66	0,82	0,48	0,37
Lung	0,89	0,89	0,88	0,71
Liver	1,30	2,32	0,95	1,22
Spleen	1,11	0,26	0,25	0,16
Kidneys	0,36	0,61	0,35	0,24
Intestine	5,80	3,90	6,40	3,80
Intestinal content	12,30	0,72	13,90	18,40
Skin	7,45	9,30	9,20	8,30
Muscle	40,10	54,50	45,50	38,50
Bones	14,60	8,70	6,30	12,70
Tendons	1,71	-	-	-
Adipose tissue	5,10	-	-	18,09
Average weight	380,0	16,0	39,0	620,0

Changement dans le flux sanguin. Au niveau hépatothique, cela affecte la biodisponibilité de certaines substances médicinales métabolisées par le foie. (noradrenaline administrée i.v. Diminue la disponibilité lidocaine hépatothique).

- **La mobilité de protéines de plasma**
- **La compétition devient critique** lorsque les sites de liaison des macromolécules protéiques deviennent saturés.

Exemples:

phenylbutazone → anticoagulants oral ;

**les drogues anti-inflammatoires Non-steroidal → antidiabétiques
sulphonamides;**

antibacterial sulphonamides → oral anticoagulants.

La concentration thérapeutique de plasma dépendra de:

- **la quantité du dosage**
- **l'interval entre les administrations;**
- **les formes de dosage et modes d'administration;**
- **la distribution systémique;**
- **le taux et degré d'absorption;**
- **le degré de liaison aux protéines de plasma;**
- **le taux d'élimination.**

La liaison aux protéines de plasma joue un rôle dans la distribution et influence l'élimination de la drogue de l'organisme. Cette liaison réversible, constituant un réservoir de substances active lors de la libération du récepteur spécifique.

Exemples:

- **ceftiofur** est métabolisé en des-fluoril ceftiofur, et a une haute affinité de liaison aux protéines de plasma **causant l'augmentation du T1/2 d' 1 heure en 10 heures.**
- ***hypoalbuminemia (syndrome néphrotique)*** résulte et provoque une augmentation de la quantité de drogue plasmatique libre (plus de 80% pour phenylbutazone, furosemide, ceftiofur).

c. Interactions sur la métabolisation

Interactions par induction d'enzyme

Les inductions d'enzyme causent:

- l'augmentation de l'élimination de la drogue dans le corps;
- diminuent la concentration plasmatique de drogue.

Les conséquences de l'induction enzymatique se manifeste par la réduction ou annulation de tout effet thérapeutique.

Interactions par inhibition enzymatique

Certaines drogues peuvent annuler les enzymes métabolisées (chloramphenicol, phenylbutazone, oestrogenes, imidazole, et quelques sulphonamides), et part conséquent peuvent réduire la clearance hépathique et augmenter la concentration de substances qui auraient été métabolisées sous l'action de ces enzymes.

Ces drogues peuvent aussi influencer le métabolisme de substances endogènes. (ex: bilirubine, hormones stéroïdes etc.).

Drugs that stimulates biotransformation of other drugs or substances (după Safta, 1984)

Inductor	Medicament(e) sau substanța(e) a(ale) căror metabolism este stimulat
Fenobarbital și alte barbiturice	Derivații ac. salicilic, fenazona, aminofenazona, fenilbutazona, barbiturice, fenitoina, clorpromazina, dismetilimipramina, anticoagulante de sinteză (indirecte), digitoxina, digoxina, testosteron, androsteron, estradiol, progesteron, anticoncepționale orale, hidrocortizon, dexametazona, tiroxina, chinina, cloramfenicol, doxicilina, griseofulvina, ciclofosfamida, bilirubina
Fenitoina	Fenazona, corticosteroizi, hormoni sexuali, tiroxina, anticoagulante indirecte, digitoxina, doxicilina, vitamina D
Fenilbutazona	Corticoizi, hormoni sexuali, aminofenazona, digitoxina, digoxina
Fenazona	Anticoagulante indirecte, hormoni steroizi
Fenotiazinele	Anticoagulante indirecte, benzipren
Haloperidol	Anticoagulante indirecte, benzipren
Meprobamat	Meprobamat, anticoagulante indirecte
Diazepam	Diazepam
Clorciclizina	Hormoni steroizi
Prometazina	Fenilbutazona
Prednison	Fenilbutazona, ciclofosfamida
Tolbutamida	Fenilbutazona
Spironolactona	Fenazona, anticoagulante indirecte, hexobarbital, cortisol
Rifampicina	Rifampicina, fenazona, tolbutamida, hexobarbital, metadona, digitoxina, anticoagulante de sinteză, hormoni steroizi
Griseofulvina	Anticoagulante de sinteză
DDT	Corticosteroizi, hormoni sexuali, tiroxina

Les inducteurs enzymatiques peuvent aussi stimuler le système microsomal oxygénase:

- **NADPH-cytochrome P-450 reductases;**
- **cytochrome P-450;**
- **UDP-glucuronyltransferase;**
- **glucose-6-phosphate dehydrogenase.**

Les inducteurs nonspecifiques **peuvent stimuler leur propre métabolisme ou le métabolisme d'autres coomposés.**

En voici quelques exemples: phenobarbital, glutethimide, meprobamate, hexobarbital, pentobarbital, carbamazepine, phenytoin, ethanol, chlorpromazine, tricyclic antidepressants, phenylbutazone, aminophenazone chlorcyclizine, tolbutamide, probenecid, halothane, rifampin, DDT etc.

Inhibition du métabolisme de drogue

Cel amène à l'extension et exagération des effets pharmacodynamiques et/ou à l'apparition d'effets secondaires.

- L'inhibition des enzymes impliquées dans la biotransformation peut affecter l'inhibition de leur activité ou de leur synthèse.
- Les interactions affectent les enzymes hépatiques microsomal, avec la possibilité d'interagir avec des enzymes d'un autre système.

Interaction through inhibition of biotransformation of drugs and clinical consequences in animals (after Safta, 1984)

Medicament cu metabolismul inhibat	Inhibitor	Consecințe
Fenitoina	Anticoagulante indirecte, PAS, Cicloserină, Fenilbutazona, Clorpromazina, Diazepam, Halotan, Carbamazepin, Estrogeni, Sulfafenazona	Tulburări neurologice Hiperplazie gingivală
Bishidroxicumarina	Cloramfenicol, Feniramidol, Fenilbutazona, Oxifenilbutazona, Clorpropamida, Chinidina, Etanol, Steroizi anabolizanți	Accidente hemoragice
Tolbutamida	Cloramfenicol, Fenilbutazona Probenecid, Salicilați Paracetamol, Sulfafenazol Anticoagulante indirecte	Hipoglicemie
Clorpropamida	Cloramfenicol, Dicumarol	Hipoglicemie
Hexobarbital	Ac. aminosalicilic, Testosteron, Progesteron, Hidrocortizon	Prelungirea acțiunii
Fenobarbital	Fenitoina	Diverse reacții adverse
Promazina	Dietilstibestrol Progesteron	Prelungirea efectului
Perfenazina	Nortriptilina	Prelungirea efectului
Fenazona	Fenilbitazona Ac. nalidixic	Prelungirea timpului de înjumătățire
Fenilbutazona Oxifenilbutazona	Steroizi anabolizanți	Prelungirea efectului Reacții adverse
Etilmorfina	Estradiol	Prelungirea efectului
Ciclofosfamida	Cloramfenicol Prednison	Diminuarea efectului Reacții adverse

d. Interactions sur l'excrétion urinaire

L'excrétion d'une drogue est liée à:

- **la filtration glomerulaire;**
- **la réabsorption tubulaire ;**
- **la sécretion tubulaire.**

De nombreux pharmacocons sont éliminés à l'aide de divers mécanismes.

- ***Les drogues libres***, non fixées au protéines plasmatiques sont éliminées grâce à la filtration glomérulaire filtration. L'Ultra-filtration peut être suivi par une resorption tubulaire.
- ***La forme non ionique***, liposoluble de drogue peut être reabsorbé par la membrane tubulaire rénal.

Un facteur important favorable à la résorption est le pH de l'urine tubulaire.

Dans l'urine acidique, les drogues à faibles acides sont non ioniques **liposolubles formes (HX)**, qui diffuse facilement des tubules rénales vers le plasma, ayant une faible clearance.

Dans **l'urine alcaline**, les drogues sont ionisées, et sous forme non-diffuse ($X^- + H^+$), excrétée dans l'urine.

Dans le cas de **drogues faible alcaline**, la situation est inverse. **Le pH de l'urine peut varier avec des valeurs 4.5-8.0**, cela change considérablement la résorption tubulaire et excrétion rénal de drogue.

Dans le cas d'acides faibles (pKa 3-7) (ex: anticoagulants, nalidixic acid, barbiturates, indomethacin, phenylbutazone, salicylates, streptomycin, sulphonamides, penicilline etc.), **l'excrétion diminuera si l'urine est acide et inversement si elle est alcaline.**

Les drogues qui sont des bases faibles (pKa 7,5-10,5) (ex: caffeine, antihistamines, antipyrine, nicotine, pethidin, procaine, theophylline, etc.) **ont une excrétion urinaire plus haute dans le cas d'urine acide.** Dans l'urine alcaline, leur élimination décroît. (Safta, 1984).

- **Les drogues qui peuvent changer le pH de l'urine:** sodium bicarbonate (alkalinises urine), ascorbic acid, et ammonium chloride qui produisent l'acidification de l'urine.
- **L'alkalinisation de l'urine est nécessaire lors de l'administration de sulphonamides qui sont acetylés (ex: sulphathiazole, sulphadiazine etc.), t pour éviter la cristallisation intratubulaire.**
- **La solubilité des sulphonamides augmente dans l'urine à pH alcalin**

**Drug interactions
at the level of the active
transport systems
in the renal tubules
(after Safta, 1984)**

Medicament	Interacționează cu:
Sulfamide	Penicilina G, Tolbutamida
Probenecid	Penicilina G, Ampicilina Oxacilina, Carbenicilina Cefalotina, Indometacina Clorotiazina
Salicilați	Probenecid, Fenilbutazona Sulfinpirazona, Penicilina Metotrexat
Fenilbutazona	Penicilina G, Tolbutamida Acetohexamida
Oxifenilbutazona	Penicilina G
Aminofenazona	Penicilina
Derivați cumarinici	Clorpropamida
Sulfinpirazona	Salicilați

Influence of pH on absorption, distribution and elimination of certain drugs
(after Safta, 1984)

Procesul	Medicamente acizi slabi	Medicamente baze slabe
Absorbția gastrică	relativ rapidă	relativ lentă
Absorbția în intestinul subțire	relativ lentă	relativ rapidă
Raportul concentrație plasmatică / concentrație intracelulară	Ridicat	scăzut
Clearance renal în:		
- urina acidă	- redus	- ridicat
- urina alcalină	- ridicat	- redus

Intéractions

D'ordre pharmacodynamique

Un effet pharmacodynamic (*pharmacologique action*) est la quantité de réponse corporel reflété d'après l'administration de drogue.

corps – drogue interaction = l'amplification ou la réduction de certaines fonctions spécifiques de l'organisme **avec un caractère réversible** ne résultent pas dans la création de fonctions physiologiques. L'occurrence d'effet visibles est lié à l'existence de dose minimale d'une drogue.

Principaux effets

C'est la **plus visible réponse** se produisant après l'administration d'une drogue (e.g.: narcosis après l'administration de narcotiques, soigner la bactériose à l'aide d'antibiotiques).

Effets secondaires

C'est une **réponse moins intense**, accompagnant les effets principaux (ex: les effets sédatifs ou hypnotiques des antihistamines). Généralement, les effets secondaires sont non voulus en thérapie vétérinaire car fréquemment nocives.

La classification ci-dessous se réfère aux changements fonctionnels que les drogues produisent dans le corps.

Effet Stimulant

Lorsqu'une drogue augmente le statut fonctionnel d'un organe, l'appareil ou le système:

directement aux travers de stimuli excitatoire dirigés vers les organes ou systèmes.

Indirectement, en bloquant ou réduisant la fonction inhibitrice.

Exemple:

- **l'adrénaline stimule le beta-adrenergic cardiaque récepteurs** = changement tachycardie qui peut être atteint par inhibant M-cholinergic cardiaques récepteurs par atropine).
- **digitalin peut stimuler le myocardium**, et en même temps diminuer la conductivité de His bundles (activité inhibitrice).

Effet suppressifs

C'est produit par les drogues qui peuvent réduire l'état opérationnel d'un organe, appareil ou système par inhibition ou par excitation d'une fonction inhibitrice.

Exemple

- **La paralysie de terminaison d'adrenergic catecholamine** (tachycardie) est atteinte directement en administrant du guanethidine: le résultat physiologique = bradycardie.
- En même temps **l'acetylcholine** peut avoir des effets similaires indirectement par l'**excitation de M-cholinergic cardiaque recepteurs** (bradycardique rôle).
- **Certaines drogues peuvent diminuer la vitesse de neurotransmission (depressants)** qui peuvent abolir la fonction ciblée. L'exagération de certaines fonctions est trouvé dans certaines maladies (e.g.: CNS depressant substances, dans le cas d'excitation anormale, substances anti-spasmes, drogues anti-diarhée...)

Les changements physiologiques peuvent être donc exprimés selon :

Effet direct

Ces substances actives agissent directement sur la cible visée (e.g.: excitation du centre bulbaire par CO₂ ou excitation du centre du nerf cortical par caféine).

Effet sélectif

Lorsqu'une drogue agit de manière particulière, sélectivement sur un organe ou une fonction (ex: digitalis agissent sélectivement sur le cœur et ses fonctions).

Uniquement quelques drogues possèdent cette caractéristique et peuvent influencer d'autres organes ou fonctions du corps (ex: les mêmes digitalis = effets sur CNS et reins). Par conséquent, les termes prépondérants ou effets dominants sont plus précis lorsque l'on parle d'effet sélectif.

Effet indirect

C'est caractéristique de l'induction des mêmes changements (dans le cas d'action direct), mais de manières différentes. **La caféine peut causer la vasoconstriction par action direct mais aussi causer une indirect vasoconstriction en stimulant le centre vasomoteur bulbaire.** Réduisant donc la diurèse aux travers d'action direct (sur les reins), et indirectement (agissant sur cardiovasculaire système).

Une classification des effets peut être liée à la localisation, aisin peut t-on distinguer:

Effets locaux

Peut être identifié au site d'administration, lorsqu'une drogue n'est pas considéré atteindre le lit vasculaire; le plus connu "producteur" d'effet local = médicamentations locales. Cette classification est purement théorique, car les médecines locales peuvent procurer plus d'effets local intéragissant avec les tissus adjacents.

Effet général

Se produit lorsqu'une drogue entre dans la circulation sanguine générale et de par la distribution cause des effets négatifs dans tout les tissus et organes.

Exemples:

- *strychnine déclenche des effets généraux par l'excitation de CNS;*
- *adrénaline, grâce à son action hypertensive;*
- *papaverine, de par son action antispasmodique.*

Les drogues avec une action générique peuvent agir localement, e.g. l'activité irritante locale de chloral hydrate (un narcotique).

Dépendant de l'activité spécifique, antibactérienne et pathogénique ou symptomatique, on peut distinguer:

Effet Symptomatique

Consécutivement produit sous l'influence d'une drogue sur les symptômes d'une maladie. Le résultat augmente la résistance du corps, même si la cause n'est pas connue.

Exemple:

- *caféine empêche un collapsus → augmente la faible pression sanguine;*
- *opiates suppriment la douleur soudaine pouvant causer un choc;*

aussi, des effets symptomatiques (indirect) → immunostimulants (e.g. extrait tissulaires tissular extracts, polidin, iodisept, vaccins etc.).

• il est connu q'une drogue peut réagir avec de multiples récepteurs et la stimulation peut résulter en différents effets,

parfois opposés. (ex: adrenaline en petite dose produit la vasodilatation en liant aux beta recepteurs, et les vasoconstrictions dans les doses thérapeutiques en se liant aux alpha recepteurs).

Effet éthiotropique

Cela réfère à **l'action de drogues sur les pathogènes** (ex: chemothérapeutiques, antibiotiques, drogues antiparasitaires).

Dans la médecine vétérinaire, la thérapie ethiotropique est considérée être le plus rationnelle.

Effet pathogénique

C'est le **résultat de l'action de drogue sur les mécanismes pathogéniques d'une maladie**. Par conséquent, est lié aux autres causes de maladies autres que venant d'agents étiologiques. (ex: hypovitaminose, hypomineralose, histaminemia etc.) qui sont controlés grâce aux médicamentations. (vitamines, oligomineraux, calcium, antihistamines etc.).

Combinaisons synergétiques

Il existe des associations de "bonne nature" = drogue synergiques.

Avantages:

- effets thérapeutiques détectables à faible doses.
- Incidence réduite d'effets secondaires.
- Obtenir des conditionnements efficaces.

Désavantages:

- potentialiser les effets avec l'activité dépressante de CNS.

Le synergisme des drogues (*sin = ensemble, ergon = action*) est d'importance directe pratique car aux travers "d'associations dures" le même effet thérapeutique peut être obtenu mais à plus petite dose, réduisant le risque de réactions néfastes.

Le synergisme peut être direct et appelé aussi **sommation (ou addition)**.

Il détermine l'effet final (*E*) qui peut être égal à la somme algébrique des effets partiels des deux drogues associées, A et B drogues associées ($E < A+B$).

Direct synergisme

C'est **caractéristique de substances actives, référé à son mode d'action exerçant leur mécanismes sur la même cible**. Pour ce type de synergisme (sommation ou addition), les drogues associées n'affectent pas les unes les autres et le taux de fixation sur les récepteurs est égal.

L'extension du spectrum d'activité → association:

- **antibiotiques: penicilline + streptomycine, ampicilline + cloxacilline, gentamicine + vancomycine;**
- **antiparasitiques: raxofanide + thiabendazole, oxiclozamide + tetramisole, albendazole + levamisole etc.**

Dans le cas de mécanismes d'action différents et à cibles morphologiques différentes, l'on peut parler **de synergisme indirect**.(ex: pilocarpine et purge saline).

Drogues potentialité

C'est aussi un synergisme de drogue; mais un type qui suit *l'effet final intensifié; supérieur à la somme d'effets partiels causé par les drogues associées A et B ($E > A+B$)*.

Potentialité est une *super addition* des effets des drogues de certaines classes thérapeutiques pouvant avoir des effets similaires. (ex: association de sulphonamides + potentialisateur mène à 5-10x l'augmentation de l'activité antibactérienne.

- **Trifadoxine (Sulphadoxine + Trimetoprim) à une activité 8-10 fois plus forte que chaque composé.**
- **Sulphaveridin = Sulfaquinoxaline + Etoxidiaveridine = effets anti-coccidi amplifiés;**
- **Magnesium sulphate augmente l'action hypnotique de chloral hydrate;**

Potentialiser peut suivre l'intensification des effets de composés associés au travers d'un autre composé de l'association (n'ayant pas le même effet).

Exemples:

Neuroleptiques potentialisent les narcotiques;
Droperidol déclenche l' analgesie de fentanyl (in NLA).

Grâce à la potentialisation, la dose usuelle de drogue peut être réduite et l'effet de la combinaison est la même ou plus grande.

Exemple:

- **L'association thérapeutique entre atropine et papaverine produit le même effet qu'une dose individuelle, même à 50% de la dose moyenne pour atropine et 33% de la dose thérapeutique pour papaverine.**
- **Les associations potentialisées sont les plus utiles en médecine vétérinaire, et synergisme cliniques est souvent utilisé dans le cas de thérapies vétérinaires.**

En conclusion, les associations potentialisées peuvent être le résultat de divers mécanismes:

- **inhiber l'inactivation de certaines drogues;**

Exemple: potentialiser l'activité d' acétylcholine et choline esters par anticholinesterases;

- **Biosynthese antagoniste d'un composé clé du métabolisme;**

Exemple: sulphonamides et potentialisateurs inhibent la biosynthese microbiale d' acide tetrahydrofolique;

- **sensibilisation de substrats comme action consécutives de certaines drogues;**

Exemple: chlorpromazine peut changer dans le CNS et donc sensibilisant le neurones à l'activité d'inhibiteurs CNS.

Atténuation d'associations

Ne sont pas fréquentes dans les V.M., utilisés uniquement dans le cas de drogues à actions dures.

Exemple:

L'activité irritante et purgative de l'huile de croton → diminuée par l'huile de tournesol (ou l'huile de castor), connue pour son activité douce.

Indifférentes associations

Elles sont faites entre drogues n'influençant pas les une les autres.

Ces associations → **fréquentes dans le cas de préparations standards ou magistérielles**

Associations antagonistes

Antagonisme représente l'activité opposée de 2 drogues ou plus qui annulent partiellement ou totalement l'action pharmacodynamique.

Cette situation requiert la présence d'un agoniste (influençant l'effet pharmacodynamique) et un antagoniste (qui influence l'effet de l'agoniste, en le réduisant ou annulant).

Les interactions antagonistes peuvent se produire lors des couplages sur les récepteurs cellulaires ou lors de divers processus enzymatiques.

Exemple:

- Sulphonamides sont compétitivement antagonisés par PABA, ou par les substances à structures similaires, dérivées de ces composés, (procaine, anestezine).
- Les administrations concomitantes de drogues bacteriostatiques et une drogue bactericide = antagonisme de drogue.

L'antagonisme clinique de drogue peut être classifié comme:

Direct

Deux substances ou plus ont une action opposée mais **même objectif morphologique.**

Exemple:

Les muscles circulaires de l'iris peuvent être paralysés par l'atropine, causant mydriasis, alors que l'ezerine agissant sur ces mêmes muscles les stimule, causant miosis.

Indirect

Les substances à activité opposée agissant sur **différents objectifs morphologiques.**

Exemple:

Pilocarpine contracte la pupille en **stimulant les muscles circulaires de l'iris, et adrénaline dilate la pupille agissant sur les muscles radial de l'iris.**

Dépendant de ***l'intensité de l'action pharmacodynamique***, les antagonismes connus sont:

Unilateral

Lorsque **l'une des substances antagonistes actives à une plus forte activité pharmacodynamique**. C'est la situation la plus fréquente en thérapeutique vétérinaire. (les substances inhibitrices ont une activité plus forte que les stimulants).

Bilatéral

Lorsque **l'activité des substances antagonistes ont la même intensité**. Ces deux types d'antagonismes sont appelés:

physiologique;
pharmacodynamique.

L'Antagonisme peut être aussi :

physique;
chimique.

De celà se produit des types de réactions, **direct, physiques ou chimiques, agoniste-antagonistes;**

- **EDTA, l'abilité de fixer les métaux lourds;**
- **Acide + alcalin en état d'acidose dans le tract digestif;**
- **Albumine en contact avec les sels de métaux lourds;**
- **Tannins en présence d'alcaloïdes.....**

Antagonisme biologique

- Il peut être divisé en:

antagonisme compétitifs;
Non-compétitif antagonisme;
antagonisme fonctionnel;
Physiologique antagonisme,

Compétitif antagonisme

Cela se produit lorsque l'agoniste et l'antagoniste agissent sur le même récepteur effecteur.

- L'antagonisme compétitif peut être:

Spécifique;
Réversible;
Mutuel.

Non-compétitif antagonisme

L'antagoniste ne sera pas attaché au même récepteur que l'agoniste, ou agira sur une aire différente du récepteur.

Exemple:

- Une Excessive administration de corticosteroides mène à une diminution majeure de l'activité d'adrénocorticoïdes.
- une hypothalamic - hypophyseal diminution= corticotropine déplétion.

Ces facteurs sont essentiel dans l'évaluation de la relation récepteur drogue:

- Affinité;
- *Activité intrinsèque (l'"attraction" entre le récepteur et la drogue, de même l'abilité du récepteur stimulé à déterminer les effets pharamcodynamiques).*

Non-compétitif antagonisme peut mener à : l'inhibition de stimulants.

Des drogues à puissant pouvoir bloquants non spécifiques, inhibant l'action de stimulants pharmaco.

Exemple:

papaverine oppose la sérotonine;

histamine ou acétylcholine → décontraction des smooth muscles" contractés (myotropique mécanisme) pas au niveau de récepteurs spécifiques.

L'effet convulsif de strychnine peut être contrecarré en bloquant les nerfs moteurs avec des anesthésiants locaux, ou en bloquant les jonctions neuromusculaires avec des "curarisants").

Inhibition Allostérique

Ceci sont des **changements prenant place autour du récepteur** (après quoi la configuration spatiale sera modifiée). Dans cette situation, l'agoniste n'agira plus ou ne sera plus capable de produire une singulière partielle interaction avec les récepteurs. Cette inhibition **prend place au niveau enzymatique.**

Attachement Covalent

C'est le type d'antagonisme non-compétitif attachement par fort pont covalents lié aux récepteurs pharmacologiques. Ces processus sont irréversibles (ex: anticholinesterases).

Antagonisme fonctionnel

Dans ce cas, l'agoniste et l'antagoniste agissent sur différents récepteurs du même organe.

C'est l'activité de l'agoniste, sur différents récepteurs, dans le sens opposé.

Exemple:

- **interaction entre bactériostatique - bactéricide groupes: le 1er groupe empêche la multiplication bactérienne et la 2nd interfère et empêche la phase de croissance bactérienne.**
- **histamine contracte les muscles "lisses" bronchiaux alors que isoprenaline les détend (β -adrénergique mécanisme) agissant sur le même type de récepteur (histaminergique).**

Physiologique antagonisme

C'est différent de l'antagonisme fonctionnel, car les agonistes et antagonistes agissent sur différents tissus.

Exemple:

- une haute production cardiaque peut être contracarré par des substances hypotensives, réduisant la résistance périphérique.
- Afin d'enlever les effets secondaires toxiques d'une drogue (par overdose), l'identification du type d'antagonisme est important. L'antagonisme peut évoluer et causer de nombreux types d'incompatibilités (pharmacodynamique, d'administration etc.)

- **antagoniste dans le centre respiratoire, narcotique stimule et la morphine le détend.**

Le corps entier reçoit des signaux de l'extérieur et intérieur avec l'administration de drogues étant un "stimulus" ajustés par "feedback".

- **Lorsque les drogues diminuent les systèmes physiologiques, les substrats dépendants morphologiques s'adapteront**, en premier lieu en déclenchant la fonction. Dans le cas de suppression d'administration de drogue respective, les mécanismes de compensation restent présent.

Indésirables

réactions aux drogues

Elles se produisent dûes à l'échec de complaire les principaux généraux thérapeutiques:

thérapies inappropriées;

ne pas analyser le lien risque-bénéfice;

ne pas enregistrer les réponses thérapeutiques;

ne pas anlayser l'impact+ effet de la maladie pharmacodynamiques & pharmacocinétiques des drogues.

Les effets indésirables peuvent être:

- **prévisibles;**
- **imprévisibles.**

Ils se produisent chez les jeunes, âgés, obéses, émaciés, femelles portantes ou avec maladie hépathique/néphropathie.

La classification de réactions adverses:

- *faible efficacité;*
- *effets secondaires;*
- *Extension de propriétés pharmacodynamiques;*
- *Réactions allergiques.*

Elles ne peuvent être anticipées et ne sont pas liées à la quantité du dosage, et manifesté par:

- *réactions dermiques;*
- *anémie hémolytique;*
- *réactions anaphylactiques etc.*

Les réactions Toxiques sont des mécanismes complexes qui ne sont pas liés aux effets pharmacologiques des drogues (aminoglycosides - nephrotoxiques).

Les réactions Idiosyncratiques, apparaissent comme surprise thérapeutique chez un petit nombre d'animaux et généralement de cause génétique.

Dans le cas de l'apparition d'A.R. Les mesures suivantes doivent être prises en compte:

- **maintien des fonctions vitales;**
- **continuation du traitement (quand cela est possible);**
- **changement des drogues (lquand requit);**
- **assurer la drogue clearance;**
- **l'administration de drogues antagonistes ou antidotes;**
- **assurer les fonction rénales et hépathiques.**

Réactions

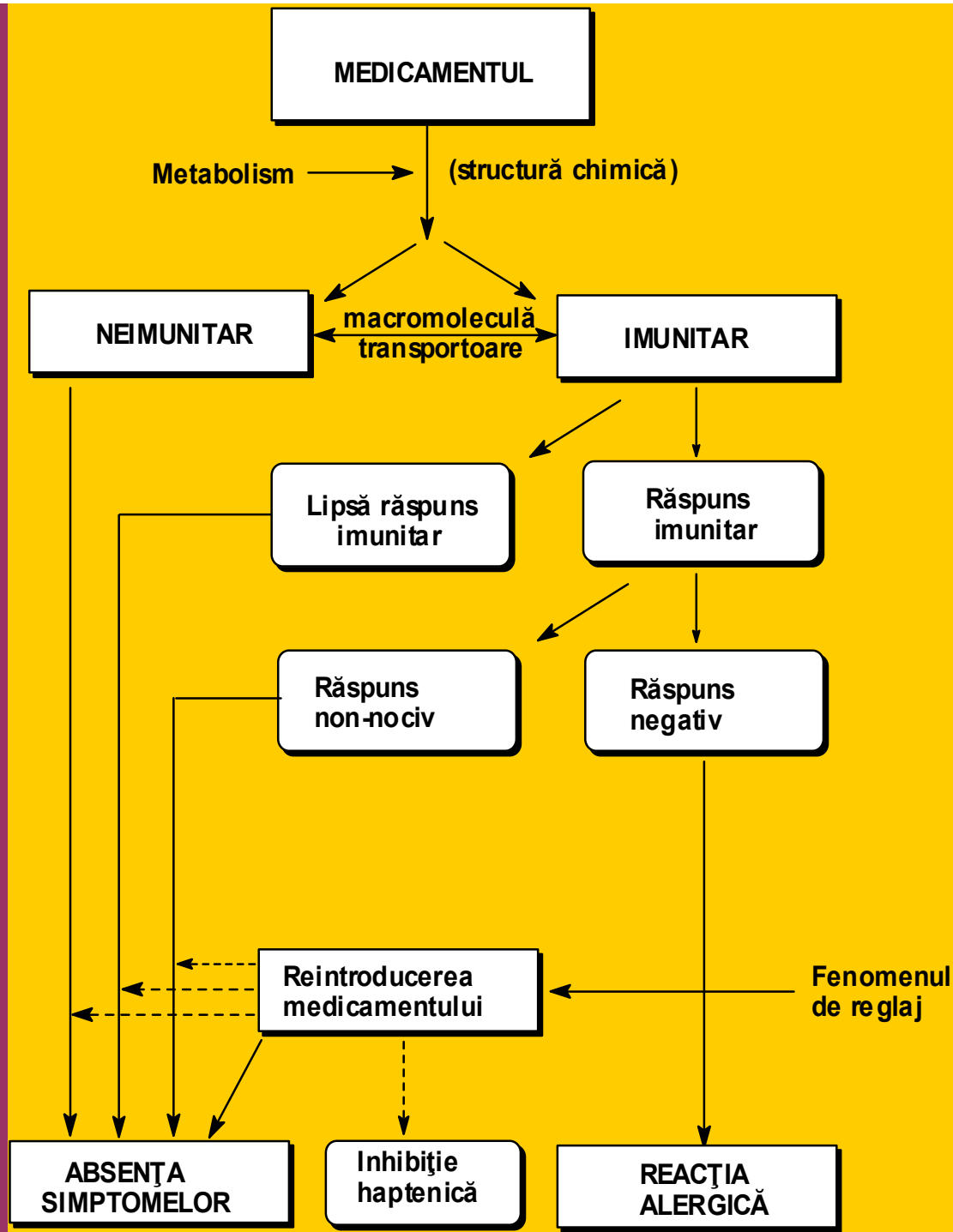
indésirables

Elles sont **indésirables ou même à effets dangereux, déclenchés par un dosage inapproprié souvent accompagné par une réaction immune.** La fréquence d'AR est réduite comparée à celles rencontrées en médecine humaine. Chez les animaux, il est estimé que **la fréquence de réactions advserses est de 5 to 8%.**

Les réactions adverses les plus communes sont:

- **toxiques;**
- **Idiosyncratique;**
- **allergique;**
- **mutagéniques-tératogéniques;**
- **carcinogéniques.**

En outre, **chez les chiens, chevaux et chats** les types de réactions adverses ont été identifiées, et chez **les cochons et chiens** le type de dépendance



Immune response against a drug
(after Mihăilescu, 1980)

- **Les réactions indésirables de type toxiques**

Les réactions toxiques généralement:

- se produisent lors d'overdose de drogue avec faible index thérapeutiques (ex: chimiothérapeutiques anthelminthiques, purgative, diurétique), qui lorsqu'administrées dépassent souvent l'effet primaire;
- peut être déterminé par phénomène non dérivés de l'effet primaire (ex: organes d'auditions et vestibulaires endommagés par aminoglycosides antibiotiques), produits qui n'apparaissent qu'une fois sur le marché.

Exemple:

Florosil chez les cochons n'est pas autorisé dans l'eau ou nourriture humides dû à une toxicité accrue de fluorosil dans l'eau (1:25); santonin dans parasitose chez les cochons.....);

Un exemple de réaction toxique = **Herxheimer réaction** = effet d'endotoxines relaché par les microorganismes lorsque ceux-ci meurent sous l'action d'antibiotiques.

Généralement les bactériens métabolites sont des toxines primaires, mais peuvent aussi causer une sensibilité. La réaction Herxheimer ne peut pas:

- être produite en absence d'infection bactérienne et ne doit pas amenée à l'abandon du traitement avec antibiotiques.

Si la probabilité de telles réactions est anticipée, les thérapies devraient commencer à faibles doses.

- **Effets Neurotoxiques**

Les Antibiotiques peuvent être neurotoxiques.

Exemple:

- **beta-lactams and polymyxines** = hyper excitation et convulsions. Les effets Neurotoxiques sont trouvés à ces niveaux:
- **acustico-vestibular**, resultant de la dégradation du 8ème nerf cranial, the vestibulo-cochlear, produit par streptomycine, kanamycine et neomycine;
- **vestibulaire, par : gentamicine, streptomycine et kanamycine;**
- **polymyxine et chloramphenicol** affectent le nerf optique et diminuent l'acuité visuel
- **acide arsannique** = neurotoxique effets sur le nerf optique;
- **hautes doses de barbiturates** (barbital, cyclobarbital, phenobarbital, pentobarbital, Inactin, Medicaments, etc.) = forte activité inhibitrice sur le CNS;

Butyrophenones (haloperidol, droperidol, azaperone) génèrent:

- une action plus intense que phenothiazines, concernant l'hyperthermie et extra pyramidal syndrome;
- déclenche les barbiturates, narcotiques et benzodiazepines;

Diphenylmethane tranquillisants (hydroxyzine, benactyzine):

- inhibe les centres respiratoires dans le CNS.
- m-colinolytic action (cardiovasculaire et digestive):
 - déclenche l'activité de barbiturates et opiates;

Les effets de hydroxyzine sont amplifiés par phenothiazines.

Carbamate tranquilisers (ex. meprobamate):

- **augmente l'activité de relâche des muscles et inhibe le CNS;**
- **inhibe les centres respiratoires et causent la paralysie de muscles respiratoires.**
- **Hypnotiques sont déclenchés.**

Benzodiazepines (Diazepam, Chlordiazepoxide):

- **sont des CNS inhibiteurs et affectent la vision;**
- **déclenche l'action de CNS inhibiteurs.**

Les Amphetamines sont de puissants CNS stimulants → usage prolongé de hautes doses = cause l'épuisement à la fin de la phase de stimulation → inhibition des centres vitaux, dûs à de faibles fonction des cellules nerveuses. Aussi, provoquent:

- **le déclenchement de l'activité de tricyclic antidépressifs;**
- **induisent l'hypoactivité iadrenomimetique** (100 fois plus faible comparé à l'adrénaline). Les puriniques stimulants corticaux (ex. **caffeine, theobromine, theophylline**):
- **hautes doses affectent CNS = excitation.**

Medullaires et bulbaires stimulants (ex. strychnine):

- **excite la réflectivité médullaire → diminue le seuil d'excitabilité = réponses exagérées (e.g.: crises);**
- **bloque les neurones intercalaires dans le contrôle de réponses;**
- **au niveau du bulbe → depression de centres vitaux;**
- **à la périphérie de nerfs → curarisant type d'action (chronaxy diminue).**

- **Effets Hematotoxiques**

Antibiotiques:

-à hautes doses= medulla-toxique mécanisme;

-à faibles doses= hématotoxines;

Exemple: **Chloramphenicol à haute dose donne:**

-l'inhibition de la moelle épinière, ;

-inhibition de hématopoésis.

Hématotoxiques désordres sont:

- anémie causée par chloramphenicol [chloramphenicol est interdit pour les animaux de ferme par les vétérinaires en Roumanie) , streptomycin;
- leukopenie, par chloramphenicol et novobiocine;
- granulocytopenia et agranulocytose par chloramphenicol et ristocetin;
- thrombocytopenie, par rifampicin et novobiocine);
- hemolyse peut être causée par novobiocin et rifampicin.

Les Sulphonamides génèrent des **désordres haemolytiques et methaemoglobinisant et haematologique= medullaire dépression.**

Les Fréquents hématologiques désordres sont:

- leukopenie;
- granulocytopenie;
- thrombocytopenie, manifesté cliniquement par sévère anémie.

Nitrofuranes et furazolidone:

- sont des hématotoxines (thrombocytopenie et agranulocytose);
- génèrent haemorrhagiques diathese → consequences de l'utilisation de furazolidone en aviculture.

Benzodiazepines (e.g. Diazepam, Chlordiazepoxide) peuvent donner:

- eosinophilie;
- anémie
- thrombocitopenia

De hautes doses d'acides salicyliques génèrent :

- anémie en inhibant l'erythropoesie;
- hypothrombinémie et désordres de coagulation sanguine.

Suivant la destruction de la muqueuse gastrique = ulceration et haemorrhages.

Indirectement, la libération d'histamine = augmentation de l'acidité + local Vasodilatation.

- Aspirine** = défaut de coagulation chez les nouveaux-nés.
- Phenacetin** (para-aminophenolic dérivés) = methaemoglobinémie (aniline metabolites) → S-haemoglobin = haemolytique anémie.

Concernant les enzyme-deficiences (glucose-6-phosphate dehydrogenase):

- methaemoglobinaemie**, sévère haemolyse, même décès.
- Paracetamol** = phenacetin, mais l'action methaemoglobinising est 2-3 times plus faible.
- Phenylbutazone** en excès = haemorrhages, réactivation des ulcères gastriques, haematologiques désordres.

- **Effets Dermatotoxiques**

Sulphonamides après usage abusif (1-2 semaines) peut causer:

- intense pruritus;
- erythèmes;
- exfoliante dermatite;
- angioneurotique oedème (particulièrement petechiae and purpurae);
- épisodes sérieux anaphylactiques.

Meprobamate à très fortes doses peut causer des allergiques manifestations.

-**Morphine** cause des éruptions, urticaire, pruritus.

-**Aspirin** cause de hypersensibilité et réactions dermiques, oedème etc.

Aminophenazone et phenylbutazone produisent , à doses augmentées des manifestations allergiques cutanées. .

- **Hépatotoxiques effets**

Les Antibiotiques sont hépatotoxiques aux travers de mécanismes de :

- **cytolyse** (e.g. oxytetracycline, chlortetracycline);
- **steatosis** (e.g. tetracyclines);
- **cholestasis** (streptomycin, rifampin, tetracycline).

L'acide Arsanilique, un **chémothérapeutique** utilisé dans de nombreuses enteropathies **chez le cochon et volailles**, produisent de sévères effets hépatotoxiques même à doses thérapeutiques légèrement augmentée(300-400 mg/kg fourrage).

Chemotherapeutiques à doses augmentée causent:

- **enteritis, paresis et même paralysie chez les cochons.**
- **Tranquilising carbamates** (ex. Meprobamate): peuvent affecter la morpho-fonctionnalité des tissus hépatiques.

Diazepam (benzodiazepines) produit des désordres hépatiques. Ils sont **initialement faibles** mais peuvent augmenter dans le cas de traitements répétés à doses hautes.

L'acide Salicylique est dangereux lorsqu'administré aux chats, une espèce pour laquelle cela cause des hépatites toxiques et lésions gastriques. (e.g.: doses de 30 mg/kg poids corporel, plusieurs jours = dans plus de 50% des individus, toxiques hepatitis).

Phenacetine et paracetamol, à doses augmentées et utilisés pour une période étendue peuvent causer des nécroses hépatique (après une évolution sérieuse).

Aminophenazone et phenylbutazone peuvent devenir hepatotoxique et causer une stasis biliaire (cholestatic icter).

- **Effets toxiques respiratoires**

Les Hypnotiques, à doses augmentées peuvent induire: hypoventilation progressant en apnée.

Les changements dans les paramètres physiologiques respiratoires peuvent déclencher; bronchite et bronchopneumonie. Chez les nouveau-nés, les problèmes respiratoires sont sérieux.

Phenothiazine peut inhiber le centre nerveux respiratoire et induire des paralysie bronchiales et trachéales.

Les analgesiques narcotiques inhibent le centre respiratoire des stimulants physiologiques (CO₂) et produit des spasmes musculaires bronchial souvent suivis par le décès.

- **Effets néphrotoxiques**

Envrion **40% des antibiotiques** (e.g. oligosaccharides et polypeptides). Ils atteignent une concentration rénal, **10-50 fois supérieure que la concentration usuelle sanguine** et affecte la glomerulaire ultra-filtration et tubular resorption.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont:

- albuminurie;**
- cylindruria (urinary cast).**

La plus grande nephrotoxicité antibiotique est causée par: kanamycin, neomycin, bacitracin, gentamicin et polymyxin. Les problèmes rénaux causés par **sulphonamides** sont reconnus par sévères colique et consécutifs altérations des néphrons (tubulaires lésions).

Les Nephrotoxiques effets produit par les sulphonamides peuvent être identifiés par haematuria, crystalluria et albuminuria.

Barbiturate dérivés induisent la dégradation rénale, résultant en déshydratation et choc, mort → *arrêt respiratoires* (en 1-3 jours après administrations).

Lorsque l'évolution est plus longue =

complications pulmonaires apparaissent. En lien avec les problèmes rénaux (manifestés hormonallment) = rétention urinaire apparait.

- **Morphine et opium diminuent la diuresis** en stimulant la libération d'hormones antidiurétiques.
- **Les acides Salicyliques et acides dérivés** causent des déséquilibres fluides et électrolyte + métabolique acidose (et apparition de cétose dans l'organisme en altérant le cycle de carboxylique acides), et production de la dégradation rénale.

Phenacetin génère des néphrotoxiques effets dans les long traitements, tels que: interstitial nephritis, papillary necrosis, nephritis (irritation produite par les métabolites dans les glomerules).

Les néphrites non-bactériennes par association du facteur bactérien → devient néphrite

- **Cardio-circulatoire toxicité**

Barbiturates peuvent induire:

- tachycardie, hypotension (dans les formes sérieuses), et chutes de tension et enfin choc (conséquence d'hypoxia).

L'anesthésie général est différent de l'hypotension et thrombophlébitis

→ extension d'hypnotique action. M-colinolytic et alpha-adrenolytique en excès generent → tachycardie & finalement hypotension.

Aussi, soudaine chute respiratoire peut arriver (conséquence de l'hypoxia, dû à l'inhibition d'oxido-réductions mitochondrial).

Diphenylmethane tranquillisants en association avec dicumarinique anticoagulants peuvent produire saignements, hypotension et tachycardie.

Carbamate tranquillisants peuvent devenir cardio-vascular toxique au

- **Antidotes**

La somme des mesures utilisées pour annuler les toxines entrant dans le corps, de même que leur effet.

Les **substances** utilisées combattant les effets toxiques = *antidotes*. Ils peuvent être des substances singulières ou mixture et leur action sont basés sur les incompatibilités produites en réaction aux substances toxiques.

Dependant de leur spécificité aux toxines, les antidotes peuvent être :

- **général – à large spectre d'action**, utilisés lorsqu'une substance causant l'intoxication n'est pas connu précisément.
- **spécifique** – bien établi pour chaque substance toxique, et utilisés lorsque la nature de l'empoisonnement est connu.

- **Indésirables idiosyncratiques réactions**

Idiosyncrasy (*idios = own; sincrazis = interference, mixture, blend,*) refert à une congénital intolérance, **caractérisé par des réponses changeantes qualitativement suivant l'administration de drogues particulière.**

Les Variations d'intolérance sont l'expression de dissipation biologique. Idiosyncrasy à été comparé avec des allergies aux drogues par erreur mais dans le cas de idiosyncrasy ce n'est pas le cas.

avec le type antigène-anticorps type de réaction allergique, mais avec des réactions accompagnées par des propriétés somatiques dégénératives.

De ce fait, une réaction à une drogue peut être obtenue **même depuis la 1ère administration, mais pas après une sensibilisation (allergie).** Les symptômes d'une intoxication idiosyncratique sont différent de type allergique

Cette incompatibilité est **dûe à des particularités génétiques**, et souvent dû à des déficiences enzymatiques pouvant causer des dégradation métaboliques de drogues.a

Exemples:

- **Nitrofurantoine** → haemolytic anaemia (glucose-6-phosphate deficiency in red blood cells);
- **Succinylcholine** → apnée, chez les animaux avec "atypiques" plasma cholinesterase.

Le meilleur exemple de production d'effets idiosyncratique est vu chez les juvéniles (prématurés, nouveaux-nés) → toxiques effets, même léthal, **dû à l'absence de quelques enzymes quand administrés sulphonamides (hepatocellular icterus) et chloramphenicol ("Grau syndrome"chez les animaux et Hommes**

lethal cardio-circulatory collapse).

- **Allergies aux Drogues**

Les Actives substances, même si non allergènes, **peuvent causer des allergiques réactions.**

Les réactions sont médiées par anticorps humoral (Ig), suivi par antigene – anticorps reactions. Ce mécanisme est **une réponse altérée aux drogues**, impliquant des processus immunologiques. **Les réactions allergiques sont causées par des drogues à proteique structure**, et aussi composé se liant avec des protéines et déclenchant des réactions de type antigene-anticorps.

Exemple:

- L'acide penicillamique** peut se lier avec des petides;
- sulphonamides, dextrin** peut déclencher des réactions allergiques dûs à la formation de complexes avec proteines.

Les drogues agissent comme **haptene** se couplant avec l'albumine de l'organisme et agit comme antigène. Le processus se produisant à la surface de:

- **erythrocytes;**
- **platelets;**
- **granulocytes;** dans ce cas, l'haptene (par couplage) transforme un composé de la membrane en antigène.

Avec le temps, **stimule la production d'anticorps** qui persisteront pendant un long temps. Le corps conserve l'abilité de synthétiser instantanément des anticorps dans le cas de contact nouveau avec haptènes.

Si l'administration d'haptene est continue (re-exposition), celui-ci se liera de nouveau à la surface cellulaire et forlera un antigène réagissant avec l'anticorps.

Cette combinaison à la surface cellulaire mènera à **la lysis cellulaire**.

Au lieu de 1er haptènes, **des substances actives modifiées ou leur métabolites** peuvent entrer dans la réaction et résulter en allergie pour un groupe de médicaments. (e.g. sulphonamides, betalactams, benzothiadiazine etc.).

En médecine vétérinaire, **les allergies aux drogues sont causées après administration p.o, rarement post-injection**.

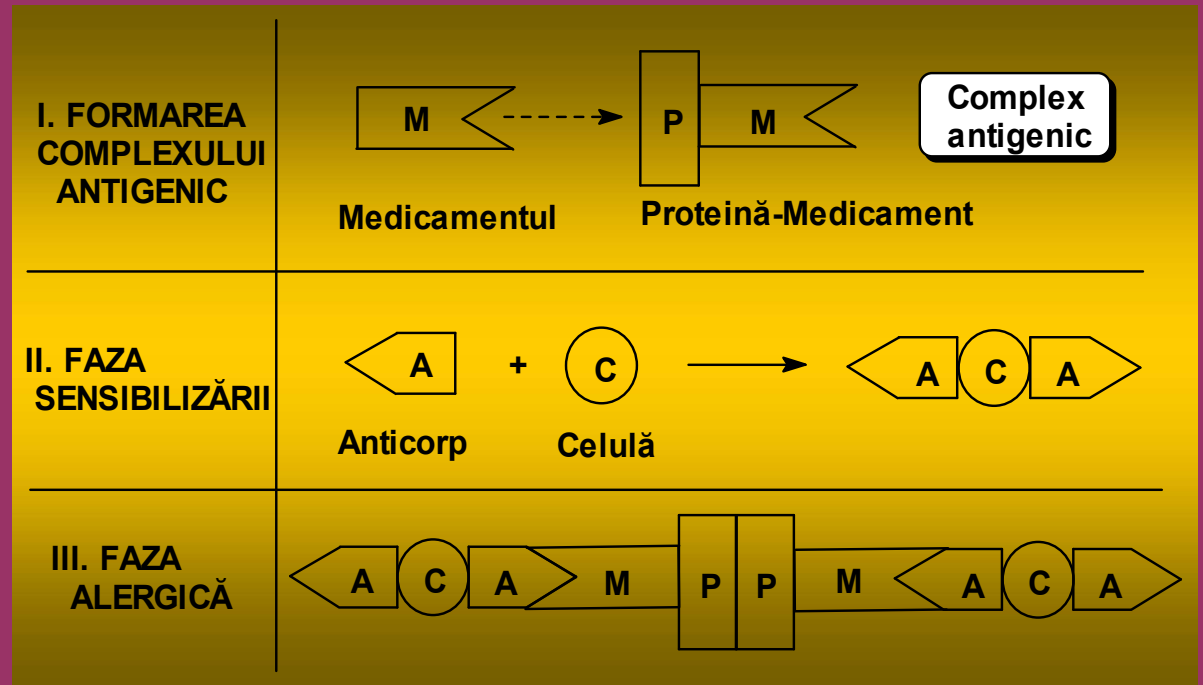
Les réactions menant à la libération d'histamine et de serotonine sont connus pour apparaître seulement **dans une localisation précise du corps** de l'animal.

Les réponses du corps est la forme de réactions sévères (même à faibles doses) et les réactions enregistrées sont différentes des effets seuls possibles. Il y a une période initiale précédant la réaction.

Les analyses Paracliniques peuvent révéler les anticorps circulant dans un animal précédemment vacciné.

Patch-tests peuvent démontrer des résultats positifs aux drogues testées.
(ex: scarification test pour penicilline souligne l'hypersensibilité anaphylactique lésions chez les espèces

Simplified mechanism of drug allergy
 (after Dragoş 1978, modif. Cristina)



Les Symptômes associés avec réaction allergiques peuvent se produire:

immédiatement;

après 7-14 jours (serum maladie, ensemble avec hyperthermie, arthritisme, glomérulo-néphrite, etc., comme résultat de disparité entre la quantité d'antigènes et anticorps)..

Les allergies cliniques et paracliniques peuvent être modifiées par :

- **une éruption cutanée;**
- **démangeaisons et urticaires;**
- **phénomènes asthmatiques;**
- **haematologiques changement;**
- **oedeme (angioneurotique);**
- **fébrile réactions;**
- **anaphylactique réactions;**
- **dermatitis (allergic reaction retardée).**

La plupart des sensibilisations allergiques sont **les conséquences d'impuretés dans la fabrication d'antibiotique**, et la toxicité spécifique et du composé dans la décomposition.

Les réactions aux antibiotiques se produisent rapidement (**moins de 10-30 min**).

Après administration, lorsque le choc anaphylactique intervient, il peut être traité avec:

- **antihistamines;**
- **cortisone;**
- **oxygène;**
- **noradrénaline (i.v.).**

Certains pharmacoens peuvent produire **des serum maladie** (e.g. alpha-methyl-DOPA) et **des réactions immédiates ou retardées**, comme celles causées par allergènes: albumine, pollen, etc.

Dans la sous-catégorie de sérum maladie, les suivants sont incluts;

- **réactions dermales, comme conséquence de photosensitisation;**
- **haematopoietic systeme;**
- **fièvre ou allergique arthrite.**

Medications frequently responsible for allergic reactions in veterinary medicine
(Sinteză Cristina)

Medicamentul	Manifestarea clinică / paraclinică	Mecanismul
Aspirina	Urticarie generalizată, edem angioneurotic	Prin anticorpi IgE
Penicilinele	Șoc anafilactic, anemie hemolitică	Prin anticorpi IgE, IgE/IgG
Digitoxina, Novobiocina, Chinina	Trombocitopenie	IgE / IgG
Aminofenazona, Ampicilina, sulfamidele	Agranulocitoză, exantem morbiliform	Tip celular
Săruri de argint sau aur	Eritrodermie, febrilitate	Tip celular

- **Photoallergies aux drogues**

La Photo allergie décrit toutes photosensibilités réactions qui apparaissent dans un conflit de photo-antigène ou photo-allergène vs. photo-anticorps.

Selon Longhin, la formation de photo-allergènes est influencée par:

- **les substances ayant une composition chimique différentes et à origine animale, végétale, minérale et pharmaceutique origines.**
- **Le mécanisme de photosensitisation cutané (photodynamique et photo allergique).**

Les Photo réactives substances sont des substances complexes qui augmentent la réactivité de la peau aux UVS ou radiations visibles (entre 2900–7900 Å)

- Généralement, les molécules qui sont capable d'induire la photosensibilité peut absorber l'énergie de:

- photons (haut);

- UV-radiation;

- visible radiations (dûes à l'absorption sélective, nombreuses d'entre elles sont colorées).

- De nombreuses substances ont une structure de trois anneaux benzène arrangés linéairement (celles rangées en angle ont une activité réduite) et la longueur d'onde est de 310 – 430 nm.

- Nombreux sont fluorescent et peuvent facilement former 3 radicaux libres.

- Certains sont des allergènes de contact (causent contact dermatite), d'autres sont carcinogéniques.

- D'autres (photodynamiques) peuvent détruire les cultures fongiques (ex: Candida albicans) par processus phototoxiques.

Les réactions Photo allergiques ont les principaux caractéristiques;

- **sont individuelles;**
- **se produisent chez les animaux à poils et peau clairs**
- **les réactions ne se produisent pas lors de la 1ere irradiation mais après des expositions consécutives.**
- **La période d'incubation dure quelques jours;**
- **les eruptions se produisent loin des zones irradiées, comme résultat d'eczéma ou urticaire (sans pigmentation résiduel).**

The main substances that are recognized as photoallergens (Sinteză Cristina)

Substanțe exogene	Externe	Bitionolul, eozina, gudroanele, hexaclorfenul, lavanda, plantele din familia Umbelifere și Rutacee care conțin furocumarine (angelica, bergamotul, căpșunile, coada șoricelului, frăsinelul, morcovul, muștarul, păstârnacul, mărarul, mohorul, păpădia, pătrunjelul, pintenul cocoșului, portocalul, rapița, sunătoarea, teiul, troscotul, țelina, volbura, etc), rivanolul, tripaflavina, sulfamidele, uleiurile volatile, vanilia.
	Interne	Acridina, albastrul de metilen, antihistaminicele de sinteză (fenergan, romergan), antipirina, argintul, atebrina, aurul, barbituricele, chinina, chinidina, fenocumarinele, fenotiazinicele, griseofulvina, hematoporfirina, neoxazolul, PAS – sodic, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametinul, sulfanilamida, sulfapiridina, tetraciclinele,
Substanțe endogene	Rezultă din metabolismul viciat (dintre care cele mai numeroase sunt porfirinele și derivații indolici)	

- Les réactions de type: **Mutagéniques, tératogéniques**

Quelques a.u.v. Drogues causent de permanentes mutations. Cela peut interférer avec:

- la réplication d'ADN;
- les chromosomal configurations (teratogeniques). Exemple:

les agents alkylins → mutageniques effets due à l'alteration de bases nitrogènes paires ou provenant du chromosome.

De nombreuses drogues connues sont administrées aux animaux gestants (pyrimidone, phénytoïn, CBZ, PBZ, ABZ chez les ruminants) pouvant causer des foetal malformations, particulièrement dans la 1ère partie de gestation.

Ces malformations sont traduite aux travers de:

- **retard du développement foetal;**
- **absence de palais souple;**
- **hydrocephalus;**
- **mineures ou serieuses malformations, ou même mort embryonique**
- **extremité malformations (rétrécissement des os);**
- **anormalités squeletique**

Les réactions Tératogéniques chez les animaux ont été décrit dans l'usage de;

- CNS inhibiteurs;
- immunosuppresseants (antifolates);
- antivitamines (K);
- phénothiazines;
- diazépam et chlórdiazépoxides;
- morphine;
- heroïne;
- méperidine;
- méthadone;
- glucocorticoïdes;
- antibiotiques (streptomycine, tétracycline) etc.;
- sulphonamides.

- **Les réactions indésirables de type
Carcinogènes**

Certaines substances peuvent promouvoir la prolifération des processus cancéreux. Ils peuvent agir:

- au site d'injection;
- dans le tract digestif, dans le cas de p.o administration systemiquement.

-Cancer chez les animaux peuvent être causés par:

- alkylation agents;
- organochlorinated produits;
- urethane, etc.
- phenacetin (cancer de l'urethre et de la vessie);
- phenylbutazone cause la leucémie.

- **Réactions indésirables de type: Tolérance**

La Tolérance est **une sensibilité réduite** à certaines drogues, **qui requiert l'augmentation de la dose afin d'obtenir des effets thérapeutiques chez un individu recevant le dosage habituel.**

Les changements se produisant sont de nature pharmacocinétiques. **Les drogues incriminées n'atteindront pas les récepteurs ou les tissus visés** en concentration active, identifiable par des effets cliniques.

La Tolérance peut être:

- **congénitale;**
- **liée à l'espèce** (e.g.: l'insensibilité des lapins face aux atropines (*Atropa belladonna*), une habilité d'ue a l'esterase specifique atropine à métaboliser les alkaloids);
- **acquise**, comme le résultat d'administrations répétées qui ménéront avec le temps à des réponses pharmacodynamiques mineures.

Générallement, dans le cas de tolérance de type 2nd, l'effet décrût est dû à:

- **la diminution de la capacité des récepteurs à répondre**
- **l'interference de certains système enzymatique.**

Chez les animaux, ce type d'adverse réaction peut être modifié pour:

- sympathomimetic amines (e.g., ephedrine);**
- cholinergiques vasodilatateurs;**
- hypertensive drogues etc.**

Dans ce cas, la **tachyphylaxis** est produite, (*tachis = rapide, phylaxys = protection*) par rapide tolérance. Ce type de tolérance est le résultat de développement rapide de responsivité en:

- **diminuant les effets de drogue en quelques minutes** ou après administrations répétées.

Le mécanisme de tachyphylaxis en médecine vétérinaire est un sujet d'étude et peut être entièrement compris uniquement lors de cas expérimentaux.

Un autre type de tolérance est **mithridatism**.

Cela a été identifié **chez les individus qui étaient traité sur une longue période avec atropine, arseniques dérivés etc.**

Le changement de mode d'administration mène à la perte de cette capacité.

En médecine humaine, la **cross-tolérance** est considéré comme fait (ex: les drogues éthyliques drugs deviennent moins sensibles aux narcotiques).

- **Pharmacodépendance**

Selon "to who": *Pharmacodépendence* est "une condition psychologique médicale complexe, parfois physique résultant de l'interactions entre les organismes vivants et les substances d'une drogue, caractérisé par des changements comportementaux et autres réactions qui requierent des administrations continues ou périodiques de substances dans le but de trouver les effets thérapeutiques et parfois éviter les conditions morbides résultant de déprivation."

Cette condition peut souvent être souvent accompagnée de l'état de tolérance, certains individus peuvent devenir indépendants à plusieurs drogues. Les administrations répétées à tendance à surmonter les doses usuelles peuvent causer *addiction* ou *euphomania*.

Ces types d'adverses réactions n'existent pas en médecine vétérinaire, uniquement rarement chez les chevaux dopés pour compétition. Il semble que la tolérance et dépendance (opiates, morphine) soit causée par inhibition rétrograde de la synthèse ou libération d'endorphines.

La Tolérance est liée au déficit d'endorphines (qui laissera un grand nombre de récepteurs libres qui attacheront les opiates).

Lorsque l'administration est soudainement supprimée, le syndrome de retrait apparaît.

Lié à cela, une hypothèse à été émise que certains individus sont prédisposés à l'addiction aux opiates, précisément dû à une déficience génétique en endorphine.

De possibles effets secondaires de consommation abusive de drogue peut être **pharmaco-thesauri-osmosis**, qui décrit l'accumulation de drogue dans les tissus pour une longue période (mois - années), et causer de sérieux effets et blessures (haemorrhage, sclerosis, tumeurs).

Generalement, les lieux d'accumulation de drogue dans les tissus animaux sont:

- les tissus adipeux (e.g. organochlorinated insecticides);
- peau et appendice (e.g., arsenique, sulphure, etc.);
- reins (e.g. sel, en particulier de calcium);
- le système the reticuloendothelial dans le foie et rate (e.g. sels de métaux lourds, sels d'or, de fera, PVP, etc.);
- et moins fréquemment, le système nerveux central (e.g. phenytoin).

Dans les alkaloids, cela se produit en déclenchant la **possibilité des organismes à inactiver les substances** (habituellement grâce aux oxidations).

Imagine: www.funypics.org.uk/funny-animal-pics.htm



**Thanks for your's
attention folks!**

