

Université Pierre et Marie Curie

Pharmacologie

Niveau DCEM1

2006 - 2007

**Service de pharmacologie
Pr. Philippe Lechat**

Mise à jour : 18 octobre 2006

Table des matières

| | | |
|----|-------|--|
| 3 | | Table des matières |
| 13 | | Informations générales |
| 15 | | Introduction |
| 15 | 1 | Objectifs du cours de Pharmacologie |
| 16 | 2 | Ce qu'il faut apprendre pour l'examen en pharmacologie en DCEM1 |
| 16 | 2.1 | Connaître |
| 16 | 2.2 | Comprendre |
| 16 | 3 | Qu'est-ce que la pharmacologie ? |
| 19 | | Chapitre 1 : Le développement du médicament |
| 31 | | Chapitre 2 : Méthodologie des essais de médicaments |
| 55 | | Chapitre 3 : L'ordonnance et les règles de prescription des médicaments |
| 55 | 3.1 | L'ordonnance |
| 56 | 3.2 | Le classement des médicaments |
| 56 | 3.2.1 | Les médicaments non listés |
| 56 | 3.2.2 | Les médicaments listés |
| 57 | 3.2.3 | Les médicaments à prescription restreinte |
| 58 | 3.3 | Le droit de substitution |
| 58 | 3.4 | Prescription en DCI |
| 59 | 3.5 | Types d'ordonnances |
| 63 | | Chapitre 4 : Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments |
| 63 | 4.1 | Introduction : définition et buts |
| 63 | 4.2 | Absorption d'un médicament |
| 64 | 4.2.1 | Modalités d'absorption |
| 65 | 4.2.2 | Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité |
| 68 | 4.3 | Distribution |
| 69 | 4.3.1 | Fixation aux protéines plasmatiques |
| 70 | 4.3.2 | Diffusion tissulaire |
| 70 | 4.3.3 | Volume apparent de distribution |
| 71 | 4.3.4 | Facteurs modifiant la distribution |
| 72 | 4.4 | Métabolisme et élimination des médicaments |

| | | |
|----|-------|---|
| 72 | 4.4.1 | Biotransformations |
| 75 | 4.4.2 | Elimination |
| 76 | 4.4.3 | Quantification du métabolisme et de l'élimination |
| 79 | 4.4.4 | Demi-vie d'un médicament |
| 80 | 4.5 | Influences physiologiques et physiopathologiques sur la pharmacocinétique des médicaments |

83 **Chapitre 5 : Médicaments génériques**

| | | |
|----|-------|--|
| 83 | 5.1 | Définition et contexte |
| 83 | 5.2 | Principe de bioéquivalence |
| 84 | 5.3 | Cadre légal |
| 84 | 5.3.1 | Acceptation et conséquences de l'appellation générique |
| 84 | 5.3.2 | Principes de substitution |
| 84 | 5.3.3 | Identifier le médicament générique |
| 85 | 5.4 | Exemple de génériques |

87 **Chapitre 6 : Mécanisme d'action des médicaments. Interactions médicaments - récepteurs. Relations doses, concentration, récepteurs, effets**

| | | |
|----|-------|---|
| 87 | 6.1 | Mécanismes d'actions des médicaments |
| 88 | 6.1.1 | Type substitutif = Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme |
| 88 | 6.1.2 | Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène |
| 88 | 6.1.3 | Interaction avec les cibles des substances endogènes |
| 89 | 6.1.4 | Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique trans-membranaire |
| 89 | 6.1.5 | Interaction avec bactéries/virus parasites/champignons |
| 89 | 6.2 | Les récepteurs des médicaments |
| 89 | 6.2.1 | Récepteurs couplés à des protéines G |
| 89 | 6.2.2 | Récepteurs-enzymes |
| 90 | 6.2.3 | Récepteurs canaux |
| 90 | 6.2.4 | Récepteurs de structures diverses |
| 90 | 6.3 | Relations doses-concentrations / récepteurs / effets |
| 91 | 6.3.1 | Etude des relations ligand - récepteur (Méthodes de liaison : Binding) |
| 93 | 6.3.2 | Etude de la relation dose (ou concentration) - effet des agonistes |
| 95 | 6.3.3 | Etudes des antagonistes : caractérisation de la relation antagoniste - récepteurs - effet |
| 98 | 6.3.4 | Relations dose / effet / temps ; notion de marge thérapeutique |

99 **Chapitre 7 : La iatrogène induite par le médicament**

| | | |
|-----|-------|---|
| 99 | 7.1 | Réflexion sur la pathologie induite par les médicaments |
| 100 | 7.2 | Mécanisme de survenue |
| 100 | 7.2.1 | Nocebo |

| | | |
|-----|-------|--|
| 100 | 7.2.2 | Toxique |
| 101 | 7.2.3 | Idiosyncrasique |
| 101 | 7.2.4 | Immuno-allergique |
| 101 | 7.2.5 | La gravité d'un effet indésirable, selon le contexte |
| 102 | 7.3 | La prévention des effets indésirables |
| 102 | 7.3.1 | Le choix du traitement |
| 102 | 7.3.2 | Le choix de la dose |
| 103 | 7.3.3 | La détection précoce des effets indésirables |
| 103 | 7.3.4 | Les modalités de l'arrêt du traitement |
| 104 | 7.3.5 | Le suivi ou l'observance du traitement |
| 104 | 7.4 | Prescrire ce qu'on connaît, et savoir comment se renseigner |
| 104 | 7.4.1 | Les limites des connaissances, dans le domaine du risque |
| 105 | 7.4.2 | Contribuer à l'amélioration des connaissances : la pharmacovigilance |
| 106 | 7.4.3 | Le repérage et le diagnostic d'un effet indésirable, l'imputabilité |
| 106 | 7.5 | Les effets les plus fréquemment observés actuellement |
| 107 | 7.6 | Les interactions médicamenteuses |
| 108 | 7.7 | Une autre façon de regarder, à la recherche d'une meilleure prévention |

109 **Chapitre 8 : Prescription dans des populations particulières**

| | | |
|-----|-------|--|
| 109 | 8.1 | Introduction |
| 109 | 8.2 | Le devenir dans l'organisme diffère |
| 110 | 8.3 | Une sensibilité particulière à certains effets |
| 111 | 8.4 | Quelques exemples |
| 111 | 8.4.1 | L'insuffisant rénal |
| 111 | 8.4.2 | La femme enceinte |
| 113 | 8.4.3 | L'enfant |
| 113 | 8.4.4 | Les personnes âgées |

115 **Chapitre 9 : Pharmacologie cardio-vasculaire**

| | | |
|-----|-------|---|
| 115 | 9.1 | Introduction et données générales |
| 117 | 9.2 | Les diurétiques |
| 117 | 9.2.1 | Introduction et généralités |
| 118 | 9.2.2 | Mécanisme d'action |
| 119 | 9.2.3 | Propriétés pharmacologiques des différentes classes de diurétiques |
| 123 | 9.3 | Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II |
| 123 | 9.3.1 | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) |
| 126 | 9.3.2 | Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II |
| 127 | 9.4 | Vasodilatateurs |
| 127 | 9.4.1 | Les antagonistes calciques |
| 130 | 9.4.2 | Dérivés nitrés |
| 132 | 9.5 | Médicaments inotropes positifs |
| 132 | 9.5.1 | Agonistes beta-adrénergiques |

| | | |
|-----|-------|--|
| 132 | 9.5.2 | Inhibiteurs des phosphodiésterases |
| 133 | 9.5.3 | Digitaliques |
| 135 | 9.6 | Anti-arythmiques |
| 135 | 9.6.1 | Mécanismes et classification des troubles du rythme |
| 136 | 9.6.2 | Anti arythmiques de classe I |
| 137 | 9.6.3 | Anti arythmiques de classe II |
| 137 | 9.6.4 | Anti arythmiques de Classe III |
| 139 | 9.6.5 | Anti-arythmiques de classe IV : les antagonistes calciques |
| 139 | 9.7 | Hypolipémiants |
| 140 | 9.7.1 | Résines échangeuses d'ions |
| 141 | 9.7.2 | Acide nicotinique |
| 141 | 9.7.3 | Fibrates |
| 142 | 9.7.4 | Inhibiteurs de l'HMG Co A reductase (statines) |
| 143 | 9.7.5 | Autres médicaments utilisés au cours des traitements des hyperlipidémies |
| 143 | 9.8 | Médicaments de l'hémostase |
| 146 | 9.8.1 | Anti-coagulants : héparines |
| 148 | 9.8.2 | Anti-coagulants : anti-vitamines K |
| 152 | 9.9 | Anti-agrégants plaquettaires |
| 152 | 9.9.1 | Inhibiteurs de la cyclo-oxygenase plaquettaire |
| 154 | 9.9.2 | Inhibiteurs de la voie de l'ADP |
| 154 | 9.9.3 | Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa du fibrinogène sur les plaquettes |
| 155 | 9.10 | Thrombolytiques |

157 **Chapitre 10 : Système nerveux autonome**

| | | |
|-----|--------|--|
| 157 | 10.1 | Les médicaments qui agissent sur le système sympathique |
| 157 | 10.1.1 | Introduction |
| 158 | 10.1.2 | Structure, rôle physiologique |
| 163 | 10.1.3 | Les récepteurs adrénergiques, agonistes et antagonistes |
| 177 | 10.2 | La transmission cholinergique, les médicaments qui agissent sur le parasympathique |
| 177 | 10.2.1 | Où y a-t-il des synapses cholinergiques ? |
| 177 | 10.2.2 | La synapse cholinergique : rappel |
| 178 | 10.2.3 | Les récepteurs |
| 178 | 10.2.4 | Les parasympathomimétiques |
| 181 | 10.2.5 | Les parasympatholytiques ($p\Sigma^-$) |
| 182 | 10.2.6 | Autres médicaments ayant des effets anticholinergiques |
| 183 | 10.2.7 | L'exemple de l'oeil |

185 **Chapitre 11 : Les antalgiques centraux ou opioïdes**

| | | |
|-----|--------|-------------------------------|
| 185 | 11.1 | Mécanismes d'action |
| 186 | 11.2 | Réglementation |
| 186 | 11.3 | La morphine |
| 186 | 11.3.1 | Propriétés pharmacocinétiques |

| | | |
|-----|---|--|
| 187 | 11.3.2 | Propriétés pharmacologiques |
| 190 | 11.3.3 | Principaux effets indésirables |
| 190 | 11.3.4 | L'utilisation |
| 192 | 11.4 | Autres agonistes entiers |
| 192 | 11.4.1 | En liste I |
| 192 | 11.4.2 | Inscrits sur la liste des stupéfiants |
| 193 | 11.5 | Agonistes partiels |
| 194 | 11.6 | Antagonistes (non analgésiques) |
| 195 | Chapitre 12 : Les antalgiques périphériques purs | |
| 195 | 12.1 | Le paracétamol |
| 195 | 12.1.1 | Propriétés pharmacocinétiques |
| 195 | 12.1.2 | Propriétés pharmacologiques |
| 196 | 12.1.3 | Effets indésirables |
| 196 | 12.1.4 | Posologie |
| 196 | 12.1.5 | Surdosage |
| 196 | 12.1.6 | Formes disponibles |
| 196 | 12.2 | Autres antalgiques (peu ou pas anti-inflammatoires) |
| 197 | 12.3 | Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine |
| 199 | Chapitre 13 : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | |
| 200 | 13.1 | Les effets des PG, et, en conséquence, les effets des AINS |
| 201 | 13.2 | Les effets connus des AINS et les précautions ou contre-indications qui en découlent |
| 202 | 13.3 | Interactions par addition ou antagonisme d'effets (= pharmacodynamiques) |
| 202 | 13.4 | Autres effets indésirables, peu prévisibles |
| 203 | 13.5 | Classements des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) |
| 205 | Chapitre 14 : Corticostéroïdes | |
| 205 | 14.1 | Propriétés pharmacodynamiques |
| 205 | 14.1.1 | Relation structure-activité |
| 206 | 14.1.2 | Propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive |
| 207 | 14.1.3 | Autres propriétés |
| 209 | 14.2 | Mécanismes d'action |
| 209 | 14.2.1 | Récepteur aux glucocorticoïdes |
| 210 | 14.2.2 | Régulation transcriptionnelle |
| 212 | 14.2.3 | Effets non génomiques |
| 212 | 14.3 | Pharmacocinétique |
| 212 | 14.3.1 | Absorption |
| 213 | 14.3.2 | Fixation protéique |
| 213 | 14.3.3 | Métabolisme : mal connu |
| 213 | 14.3.4 | Élimination |

| | | |
|-----|--------|--|
| 213 | 14.4 | Interactions médicamenteuses |
| 213 | 14.4.1 | Pharmacodynamiques |
| 214 | 14.4.2 | Pharmacocinétiques |
| 214 | 14.5 | Indications |
| 215 | 14.6 | Effets indésirables |
| 215 | 14.6.1 | Effets prévisibles+++ , liés aux propriétés pharmacologiques |
| 216 | 14.6.2 | Effets imprévisibles plus rares |
| 216 | 14.7 | Modalités d'utilisation par voie générale |
| 216 | 14.7.1 | Les posologies sont variables d'une indication à l'autre et en fonction du terrain |
| 217 | 14.7.2 | Rythme des prises |
| 217 | 14.7.3 | Cas particulier : injections IV de très fortes doses de glucocorticoïdes = bolus, assaut, pulse, flash |
| 217 | 14.7.4 | Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables (traitement prolongé) |
| 218 | 14.7.5 | Décroissance du traitement |
| 219 | 14.7.6 | Surveillance d'une corticothérapie générale |
| 219 | 14.8 | Autres voies d'administration |
| 219 | 14.8.1 | Corticoïdes inhalés : traitement de fond de l'asthme |
| 220 | 14.8.2 | Dermocorticoïdes |
| 221 | 14.8.3 | Ne pas oublier les autres voies d'administration |

223 **Chapitre 15 : Neurologie - Psychiatrie**

| | | |
|-----|--------|---|
| 223 | 15.1 | Antimigraineux |
| 223 | 15.1.1 | Généralités |
| 224 | 15.1.2 | Traitement de la crise |
| 227 | 15.1.3 | Traitement de fond |
| 229 | 15.1.4 | Conduite du traitement de fond |
| 230 | 15.1.5 | Céphalées induites par les antimigraineux |
| 230 | 15.2 | Anti-parkinsoniens |
| 230 | 15.2.1 | Anticholinergiques |
| 232 | 15.2.2 | Les médicaments dopaminergiques |
| 239 | 15.2.3 | IMAO type B selegiline (Déprenyl [®] , Otrassel [®]) |
| 239 | 15.2.4 | Inhibiteurs de la COMT |
| 240 | 15.2.5 | Stratégies thérapeutiques à la phase initiale |
| 240 | 15.3 | Anti-épileptiques |
| 240 | 15.3.1 | Généralités |
| 241 | 15.3.2 | Les barbituriques |
| 244 | 15.3.3 | Les hydantoïnes |
| 246 | 15.3.4 | Valproate de sodium = dépakine [®] |
| 248 | 15.3.5 | Carbamazépine tégréto [®] |
| 249 | 15.3.6 | Benzodiazépines |
| 250 | 15.3.7 | Succinimides |
| 251 | 15.3.8 | Autres anti-épileptiques ; nouveaux anti-épileptiques |
| 253 | 15.3.9 | Autres antiepileptiques |

| | | |
|-----|---------|--|
| 253 | 15.3.10 | En cours d'étude actuellement |
| 253 | 15.4 | Maladie d'Alzheimer |
| 254 | 15.4.1 | Inhibiteurs des cholinestérasiques |
| 256 | 15.4.2 | Antagoniste glutamaergique |
| 256 | 15.5 | Anti-vertigineux |
| 256 | 15.5.1 | Anticholinergiques |
| 257 | 15.5.2 | Médicaments agissant sur l'histamine |
| 257 | 15.5.3 | Inhibiteurs calciques |
| 258 | 15.5.4 | Neuroleptiques |
| 258 | 15.5.5 | Autres |
| 258 | 15.6 | Antidépresseurs |
| 259 | 15.6.1 | Les imipraminiques |
| 262 | 15.6.2 | Les IMAO |
| 263 | 15.6.3 | Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) |
| 264 | 15.6.4 | Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline |
| 265 | 15.6.5 | Autres antidépresseurs |
| 265 | 15.6.6 | Généralités, conclusions |
| 266 | 15.7 | Antipsychotiques - Neuroleptiques |
| 266 | 15.7.1 | Généralités |
| 266 | 15.7.2 | Propriétés pharmacologiques |
| 267 | 15.7.3 | Les antipsychotiques-neuroleptiques conventionnels |
| 270 | 15.7.4 | Les antipsychotiques-neuroleptiques atypiques |
| 271 | 15.8 | Anxiolytiques |
| 271 | 15.8.1 | Généralités |
| 271 | 15.8.2 | Les médicaments |
| 273 | 15.9 | Normothymiques - Lithium |
| 273 | 15.9.1 | Effets pharmacologiques et mécanisme d'action |
| 273 | 15.9.2 | Pharmacocinétique et surdosage |
| 273 | 15.9.3 | Effets secondaires |
| 274 | 15.9.4 | Autres thymorégulateurs |

275 **Chapitre 16 : Endocrinologie - Métabolisme**

| | | |
|-----|--------|---|
| 275 | 16.1 | Médicaments utilisés en endocrinologie-métabolisme |
| 275 | 16.1.1 | Obésité |
| 276 | 16.1.2 | Les médicaments du diabète |
| 281 | 16.1.3 | Les médicaments de la thyroïde |
| 283 | 16.1.4 | Les androgènes |
| 284 | 16.2 | Médicaments du système gastrointestinal |
| 284 | 16.2.1 | Médicaments de la maladie ulcéreuse gastrointestinale |
| 289 | 16.2.2 | Médicaments de la motricité digestive |

293 **Chapitre 17 : Contraception hormonale**

| | | |
|-----|------|--------|
| 293 | 17.1 | Rappel |
|-----|------|--------|

| | | |
|-----|--|---|
| 293 | 17.2 | Les 3 niveaux d'action des contraceptifs hormonaux |
| 294 | 17.3 | Classification des contraceptifs oraux |
| 299 | Chapitre 18 : Pharmacologie des anti-viraux | |
| 299 | 18.1 | Introduction : méthodes d'étude pré-clinique des antiviraux |
| 299 | 18.2 | Virus herpès (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8...) |
| 299 | 18.2.1 | Acyclovir et valacyclovir |
| 301 | 18.2.2 | Penciclovir et Famciclovir |
| 301 | 18.2.3 | Ganciclovir (DHPG) et valganciclovir |
| 302 | 18.2.4 | Foscarnet |
| 303 | 18.2.5 | Cidofovir |
| 304 | 18.3 | Virus des hépatites B et C |
| 304 | 18.3.1 | Ribavirine |
| 304 | 18.3.2 | Interféron alpha-2b |
| 304 | 18.3.3 | Lamivudine |
| 305 | 18.4 | Virus de la grippe |
| 305 | 18.4.1 | Amantadine (rimantadine) |
| 305 | 18.4.2 | Zanamivir |
| 307 | Chapitre 19 : Antibactériens | |
| 307 | 19.1 | Introduction |
| 307 | 19.1.1 | Un peu de vocabulaire |
| 307 | 19.1.2 | Les différentes familles d'antibactériens |
| 309 | 19.2 | Condition d'une efficacité |
| 310 | 19.3 | Comment un antibiotique peut-il agir sur les bactéries |
| 310 | 19.4 | Parvenir au site d'action |
| 310 | 19.4.1 | L'absorption |
| 311 | 19.4.2 | La distribution |
| 311 | 19.4.3 | Les transformations |
| 312 | 19.4.4 | La relation concentration-effet recherché |
| 313 | 19.4.5 | Ce qui peut empêcher l'antibiotique de parvenir à son site d'action |
| 313 | 19.4.6 | Une inactivation reste possible |
| 313 | 19.5 | Les effets indésirables des antibiotiques |
| 313 | 19.5.1 | Au plan individuel |
| 316 | 19.5.2 | Au plan collectif : l'émergence de résistances |
| 316 | 19.6 | Modalités d'administration |
| 317 | 19.7 | Comment mener un traitement antibiotique ? |
| 317 | 19.7.1 | Choisir la(les) bonne(s) molécule(s) |
| 318 | 19.7.2 | En fonction des caractéristiques particulières du malade |
| 319 | 19.7.3 | Surveiller |
| 320 | 19.7.4 | Adapter |

321 Chapitre 20 : Antinéoplasiques - immunomodulateurs

- 321 20.1 Résumé du chapitre
- 321 20.1.1 Chimiothérapie anticancéreuse
- 321 20.1.2 Agents alkylants et produits apparentés
- 322 20.1.3 Antimétabolites
- 322 20.1.4 Antibiotiques cytotoxiques
- 323 20.1.5 Dérivés de plantes
- 323 20.2 La chimiothérapie anticancéreuse
- 323 20.2.1 Généralités
- 326 20.2.2 Mode d'action des cytotoxiques antinéoplasiques
- 327 20.2.3 Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse
- 333 20.3 Produits immunomodulateurs, immunosuppresseurs et immunostimulants
- 333 20.3.1 Généralités
- 336 20.3.2 Immuno-pharmaco : immunosuppression
- 338 20.3.3 Immuno-pharmaco : immuno-stimulant
- 339 20.3.4 Interleukine II (proleukine)
- 339 20.3.5 Les interférons α , β , γ

341 Chapitre 21 : Anti-rétroviraux

- 341 21.1 Présentation des rétrovirus
- 341 21.1.1 Définition
- 342 21.1.2 Cycle de l'intégration et de la reproduction du rétrovirus VIH
- 343 21.1.3 Conséquences de l'infection rétrovirale à VIH
- 343 21.1.4 Objectif du traitement anti-rétroviral
- 344 21.2 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- 344 21.2.1 Mécanisme d'action
- 344 21.2.2 Principales caractéristiques des médicaments disponibles
- 346 21.2.3 Populations particulières & Adaptation
- 346 21.2.4 Stratégies d'utilisation
- 346 21.2.5 Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
- 347 21.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- 347 21.3.1 Mécanisme d'action
- 347 21.3.2 Principales caractéristiques des médicaments disponibles
- 347 21.4 Inhibiteurs de protéases (IP)
- 347 21.4.1 Mécanisme d'action
- 348 21.4.2 Principales caractéristiques des IP
- 349 21.5 Stratégie thérapeutique

Informations générales

Service de pharmacologie : Pr. Philippe Lechat

Enseignants : Dr Gilbert Bensimon, Dr Ivan Berlin, Dr Jean-Sébastien Hulot, Dr Lucette Lacomblez, Dr. Bénédicte Lebrun-Vignes, Pr. Philippe Lechat, Dr Dominique Warot.

Service Universitaire de Pharmacologie

Secrétariat Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière
4^{ème} étage, 91 Bd de l'Hôpital, 75013, Paris
Mme Valérie Cornillault, tel : 01 40 77 97 00

Service Hospitalier de Pharmacologie

Hôpital de la Salpêtrière
Bâtiment de la force
Division Vincent de Paul
Secrétariat : Mme Sandrine Cohen : 01 42 16 16 87 (matin)
Centre de pharmacovigilance : Tel : 01 42 16 16 79

Introduction

1 Objectifs du cours de Pharmacologie

Enseignement en DCEM1, année 2006-2007, CHU Pitié-Salpêtrière

Les objectifs de l'enseignement de la pharmacologie au sein des facultés de médecine sont de fournir aux futurs praticiens les bases rationnelles pharmacologiques de la thérapeutique par les médicaments.

C'est donc, tout le monde en conviendra, un domaine essentiel de l'enseignement médical, gage d'une médecine de qualité.

La réalisation de cet ambitieux objectif se heurte cependant à plusieurs difficultés : le domaine du médicament est très vaste car il concerne toutes les disciplines médicales sans exception et doit s'adapter en permanence aux progrès des connaissances médicales ainsi qu'au développement permanent des nouveaux médicaments. Il est donc impossible d'envisager de fournir un enseignement exhaustif des connaissances acquises sur les médicaments aux étudiants de DCEM1, étudiants qui n'ont pas encore acquis les connaissances suffisantes dans les différentes spécialités médicales.

Les objectifs de l'enseignement de la pharmacologie en DCEM1 sont donc centrés sur l'acquisition d'une part des connaissances indispensables au sujet des principales classes de médicament et d'autre part sur l'acquisition du raisonnement pharmacologique autour du médicament (principe de l'évaluation des effets y compris des effets indésirables, des règles de prescription, des précautions à prendre en fonctions de certains risques prévisibles ou populations particulières, etc). Vaste programme... qui à l'évidence ne peut être assimilé uniquement en DCEM1.

L'enseignement de la pharmacologie pour l'année universitaire 2006 - 2007 au sein de la Faculté de médecine de la Pitié Salpêtrière s'effectue actuellement principalement en DCEM1. Il se fait sous forme de cours et d'enseignements dirigés qui portent sur les notions essentielles qui sont reprises et détaillées dans le polycopié.

Quelques cours supplémentaires centrés sur la neuro-pharmacologie et la pharmacologie cardiovasculaire sont effectués au cours des enseignements par pôles. Un enseignement complémentaire sur les principes du développement, sur la méthodologie d'évaluation des effets des médicaments et la détection des effets indésirables est repris au cours des enseignements par modules en fin de 2^{ème} cycle.

Les différents membres de l'équipe du Service de pharmacologie de la faculté de médecine Pitié Salpêtrière se tiennent à votre disposition pour toutes les informations complémentaires que vous souhaiteriez.

Pr. Ph. Lechat

2 Ce qu'il faut apprendre pour l'examen en pharmacologie en DCEM1

2.1 Connaître

Les principales propriétés pharmacocinétiques et les effets pharmacologiques des différentes classes de médicaments et les potentialités thérapeutiques qui en découlent.

NB : Il n'est pas nécessaire de connaître les noms chimiques. La dénomination commune internationale « DCI » ou les noms commerciaux des différents médicaments ne sont pas à connaître tous en DCEM1 (il le faudra bien par la suite cependant...). Au moins, il convient de connaître la DCI de l'un des plus importants représentants d'une classe donnée de médicament.

2.2 Comprendre

1. Les principales données concernant la pharmacocinétique et le devenir des médicaments dans l'organisme
2. Les principes généraux de pharmacodynamie (relations dose-effet, mécanismes d'action)
3. Les principaux risques inhérents à la prescription des médicaments d'une classe donnée
4. Les précautions à prendre lorsque un médicament est administré à une population dite « à risque ».

Les notions importantes sont données en cours et en travaux dirigés...

Parmi les ouvrages de pharmacologie utiles à consulter dans le cadre de l'enseignement du DCEM 1, on peut citer :

- Goodman et Gilman : Les bases pharmacologiques de la thérapeutique
- M Moulin : Abrégé de pharmacologie, Editions Masson
- BG Katzung : Pharmacologie fondamentale et clinique
- DR Laurence : Clinical Pharmacology

3 Qu'est-ce que la pharmacologie ?

Qu'est ce que la Pharmacologie ? Quels sont les enjeux autour du médicament ?

C'est la science des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments. Elle se différencie de la pharmacie qui fabrique et dispense le médicament.

Les enjeux en relation avec le médicament sont à la fois scientifiques, économiques et de santé publique. Etudier les mécanismes d'action et les effets des différents médicaments permet d'avancer

dans la connaissance des processus biologiques et des mécanismes physio-pathologiques mis en jeu dans la genèse et le développement des différentes maladies.

C'est un enjeu de santé publique car les objectifs thérapeutiques ne se cantonnent pas à l'amélioration fonctionnelle des patients mais à la prévention des événements morbides conditionnant le pronostic d'une maladie. Ainsi, on exige toujours plus des nouvelles molécules mises sur le marché. En même temps, les exigences se font pressantes sur la sécurité d'emploi des médicaments. L'évaluation du bénéfice et du risque est ainsi au centre de l'évaluation des effets des médicaments et du processus conduisant à sa mise sur le marché et à son utilisation à grande échelle.

Les récentes controverses au sujet du bénéfice et du risque de l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ou encore le retrait récent du marché de la cévistatine, médicament hypolipémiant sont des illustrations de cette problématique du bénéfice - risque inhérente à la pharmacologie et à ses applications thérapeutiques.

Les exigences concernant la qualité des médicaments innovants mis sur le marché augmentent leur coût de développement (augmentation du nombre et de la qualité des études requises) aboutissant à l'augmentation de leur prix. Ceci participe ainsi à l'augmentation observée des coûts de santé publique. Celle-ci est d'abord la conséquence de l'augmentation de la durée de vie qui s'est accrue de plus d'une dizaine d'années en moins d'un siècle dans les pays développés comme en France, phénomène absolument unique au cours de l'histoire. Ce vieillissement de la population entraîne inéluctablement la survenue simultanément chez un même patient de plusieurs pathologies et donc la multiplicité des médicaments associés, source d'interactions potentielles et de difficultés d'adaptations thérapeutiques.

L'histoire du développement et de l'efficacité thérapeutique des différents médicaments a abouti à la pratique d'une médecine basée sur les preuves. On exige ainsi d'un médicament qu'il fasse la preuve de son efficacité. Élémentaire mon cher Watson... pas si simple en pratique !!! En effet la démonstration d'efficacité thérapeutique d'un médicament quel qu'il soit passe par la réalisation d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse permettant de répondre clairement aux objectifs définis au départ (et pas après !!). L'expérience nous a appris que ce n'est pas parce qu'un médicament présente telle ou telle propriété pharmacologique qu'il entraîne forcément tel ou tel bénéfice dans telle ou telle pathologie.

Il a fallu ainsi attendre 1997 pour connaître le bénéfice en termes de morbi - mortalité de la digoxine chez les patients insuffisants cardiaques. L'hypothèse de départ était que le renforcement de la force des contractions cardiaques ne pouvait qu'être bénéfique sur le pronostic des insuffisants cardiaques. Ceci ne s'est pas révélé exact sur la mortalité alors que ce traitement est utilisé depuis plus de deux siècles dans cette indication !!! Supprimer les troubles du rythme cardiaque après un infarctus du myocarde par les anti-arythmiques ne s'est pas avéré plus brillant !! Quoi de plus logique que d'émettre l'hypothèse que les troubles du rythme cardiaque graves peuvent entraîner une mort subite et que donc les supprimer ne peut être que bénéfique !! C'est juste oublier que ces traitements anti-arythmiques eux mêmes peuvent induire des troubles du rythme (effet arythmogène) !

La politique du médicament en France est actuellement inspirée par la volonté d'exercer une médecine basée sur les preuves exigeant l'optimisation de la connaissance du bénéfice et des risques, la réduction des coûts et la valorisation de l'innovation. Ainsi la démonstration d'efficacité pour les anciens médicaments déjà mis sur le marché depuis longtemps est recherchée mais parallèlement le prix des médicaments innovants reste élevé, permettant d'assurer le financement de la recherche et du développement de nouveaux médicaments. Ainsi, une politique de généralisation de

l'utilisation des génériques a été entreprise.

Qu'est ce qu'un médicament ?

L'article L 115 du Code de Santé Publique définit un médicament comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Il s'agit aussi de tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions organiques.

Quelles sont les classes de médicament ?

On distingue les différentes classes thérapeutiques et à l'intérieur de celles ci différentes classes en fonction de leur propriétés pharmacologiques.

Classes thérapeutiques telles qu'elles sont présentées dans le Vidal :

Antalgiques, Anti-inflammatoires, Cancérologie, Cardiologie et angiologie, Dermatologie, Diagnostic, Endocrinologie, Gastro-entérologie-hépatologie, Gynécologie, Hématologie et hémostasie, Immunologie, Infectiologie, Métabolisme et nutrition, Neurologie - psychiatrie, Ophtalmologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Pneumologie, Psychiatrie, Rhumatologie, Stomatologie, Toxicologie, Urologie - Néphrologie.

A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les anti-parasitaires, les anti-fongiques, les anti-viraux, les antiseptiques.

Dénomination des médicaments

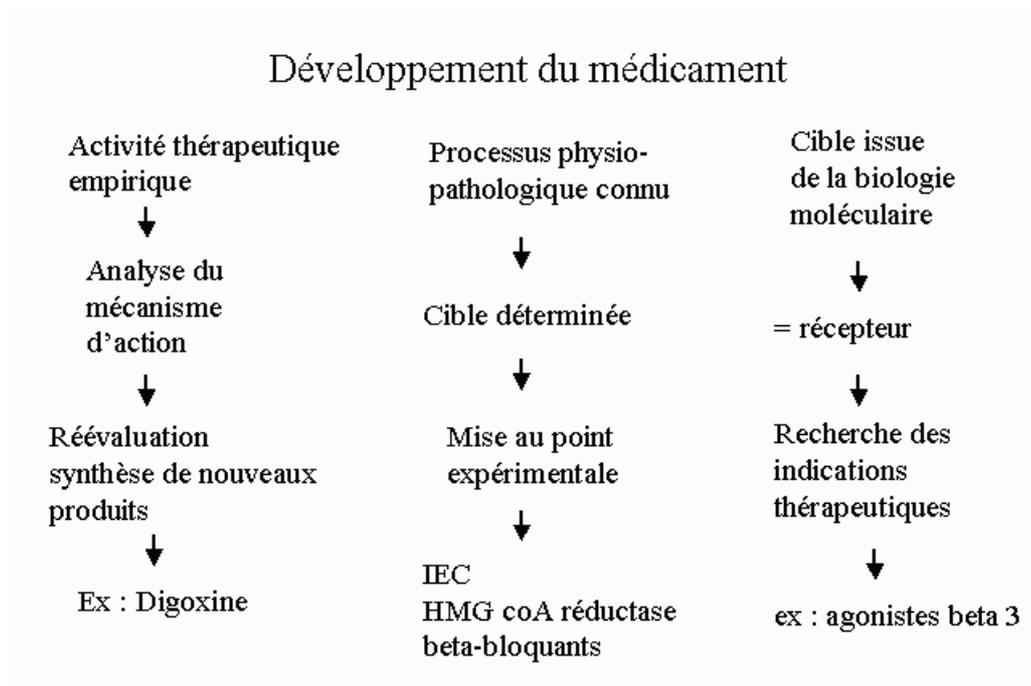
On distingue plusieurs noms pour un médicament :

- Le nom chimique qui correspond à la formule chimique ; exemple : acide acetyl salicylique
- La dénomination commune internationale : aspirine
- Les noms commerciaux : Aspegic*, Kardegic*, etc...

Chapitre 1

Le développement du médicament

Ce chapitre est uniquement constitué d'un diaporama.



Développement du médicament

Dossier pré-clinique

Essais de phase I : tolérance (en termes de toxicité)

Essais de phase II : relation dose - effet

Essais de phase III : Démonstration d'efficacité



AMM

Autorisation de mise sur le marché

Développement du médicament

Pharmacologie pré-clinique

Détermination d'une cible (récepteur)

Screening par binding (détection des ligands sur différents types de récepteurs)

Pharmacologie expérimentale sur cellules et animaux

Pharmacocinétique (3 espèces)

Toxicologie :

DL 50, aigue, chronique

Mutagenèse (génotoxicité)

Cancérogénèse

Fonctions de reproduction

Développement des médicaments : Phase I

= premières administrations chez l'homme

Objectifs :

Déterminer l'ordre de grandeur des doses tolérées

Déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques chez l'homme

Sujets :

- Sujets sains (études sans bénéfice individuel direct)
- Patients (dans les cas où la substance testée ne peut pas être administrée chez le sujet sain)

Etudes de phase I

Réalisées sur de petits effectifs

Administrations uniques (doses croissantes) et répétées

Etudes pharmacocinétiques

Identification des métabolites

Etudes de biodisponibilité, de linéarité

Etudes des voies d'administration

Etudes du polymorphisme génétique des biotransformations
du médicament

Développement des médicaments : Phase II

Objectifs :

- Etablir la relation dose - effet du produit sur un petit nombre
de patients

- Déterminer les paramètres pharmacocinétiques chez les patients

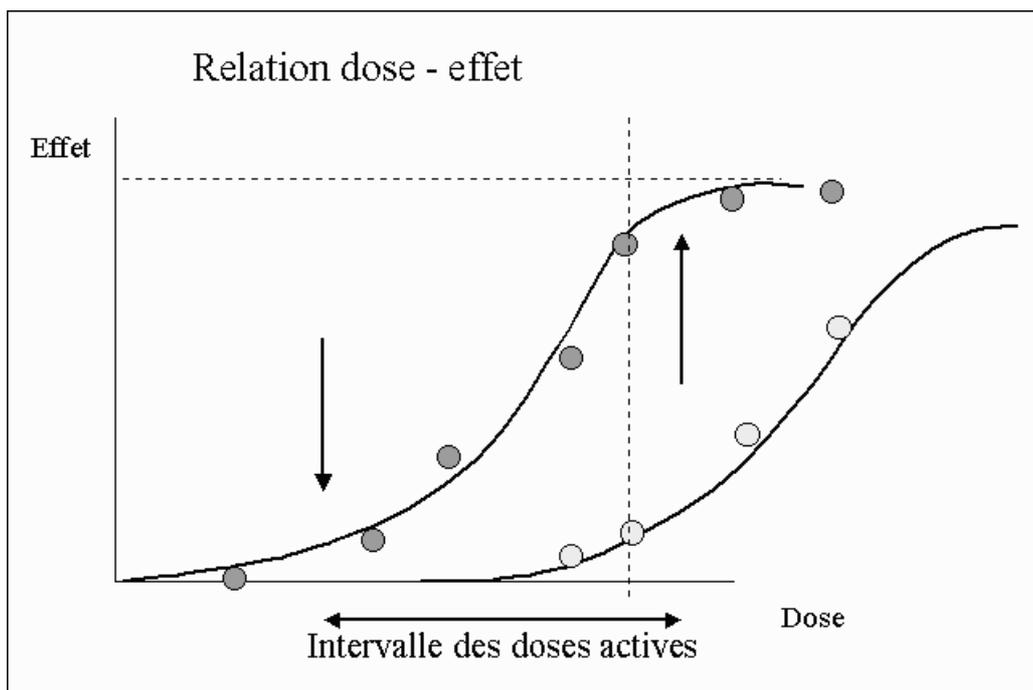
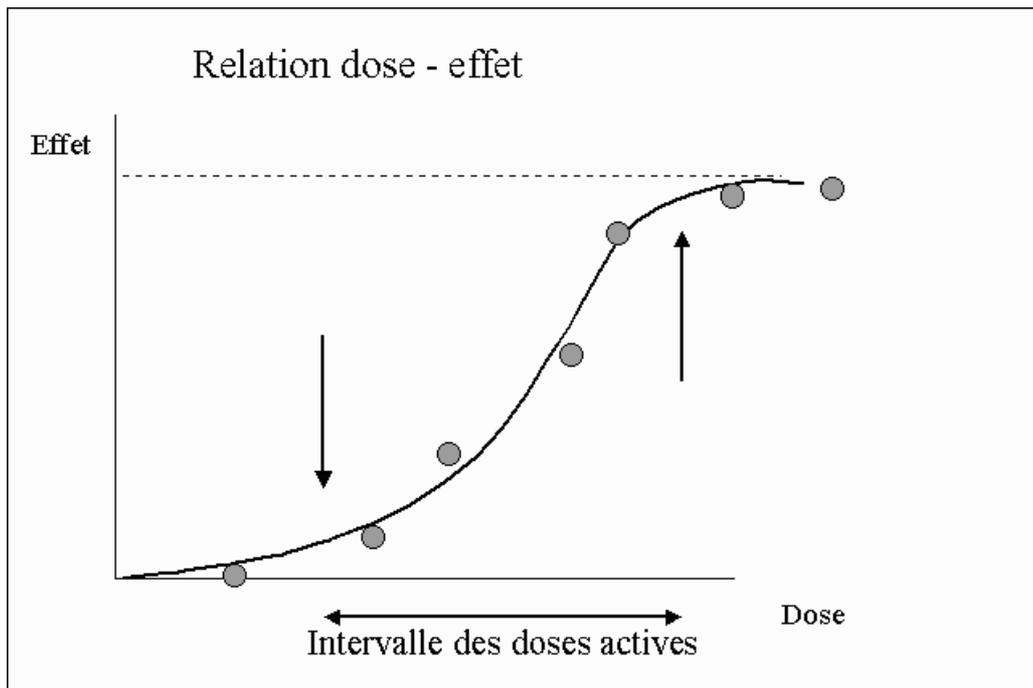
Méthodologie :

Comparaisons de doses (3 à 10 doses)

Petits groupes de patients très sélectionnés pour limiter

la variabilité de la réponse pour chaque dose étudiée

Critère d'efficacité dit de « substitution » (surrogate endpoint)



Développement du médicament : Phase II

Contraintes de temps : durée = 2 ans

Contrainte de qualité :

Importance de la qualité de la
détermination des doses actives qui seront
choisies

Développement du médicament : Phase III

Démonstration d'efficacité (essais « pivots ») et
de la tolérance du produit dans les conditions
d'utilisation les plus larges

= Essais « pivots » sur la population cible

+ Etudes de tolérance (en termes de toxicité) chez les sujets à
risque :

- sujet âgé

- Insuffisant rénal etc...

+ Etudes d'interactions médicamenteuses

- Interactions potentielles (avec les anti-coagulants par exemple)

- Interactions avec les substances qui seront associées au
médicament

Développement du médicament : Phase III

Démonstration d'efficacité (essais « pivots »)

Deux essais pivots

= à grande échelle

= sur la population cible

= comparaison par rapport au placebo
ou par rapport au traitement de référence

Dépôt du dossier à la commission de l'AMM
(= Autorisation de Mise sur le Marché) de l'AFSSAPS
(Procédure Européenne ou par reconnaissance mutuelle)



Définition d'un libellé d'AMM

Indications thérapeutiques

Modalités d'administrations

(doses, rythme d'administration, durée de traitement etc)

Précautions d'emploi

Contre-indications



Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Notice d'utilisation

Libellé de l'AMM du Prozac* (fluoxétine)

Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés)
Troubles obsessionnels compulsifs

Libellé de l'AMM du Nicopatch* (nicotine)

Traitement de la dépendance tabagique
afin de soulager les symptômes
du sevrage nicotinique chez les sujets
désireux d'arrêter leur consommation de tabac

Commission de transparence

Evaluation du bénéfice thérapeutique / risque (SMR)
Evaluation de la position du produit par rapport aux autres
Evaluation de la justification des dépenses induites

→ Taux de remboursement
par la sécurité sociale (35% ou 65%)

→ Détermination du prix
du médicament par le Conseil Economique

Commission de transparence :
Evaluation du Service médical rendu

SMR = 1 = progrès décisif Pas d'autres médicaments
Efficacité démontrée
bonne tolérance

SMR 2 - 3 ou 4

En fonction des autres traitements déjà disponibles :

- Efficacité / tolérance
- Comparaisons effectuées au cours des essais
- Nature de la maladie
- Place dans la stratégie thérapeutique

Commissions de l'AFSSAPS

Commission de l'AMM

Commission de la Transparence

Commission de la publicité

↓
Apprécie le bénéfice rendu par le nouveau médicament
Définit le rapport bénéfice / risque
= service médical rendu = SMR (1 à 5)

↓
Surveille la communication
et la publicité
autour du médicament

↓
Taux de remboursement
par la SS : 65 % ou 35% ou 0%

Devenir et Evaluation post AMM

Rapport coût / efficacité

Evaluation de la part de marché :
« Volume médicalement justifié par l'épidémiologie »
« Volume médicalement justifiable pour un produit »

Ré-évaluation tous les 5 ans

Retrait du marché pour des risques inacceptables

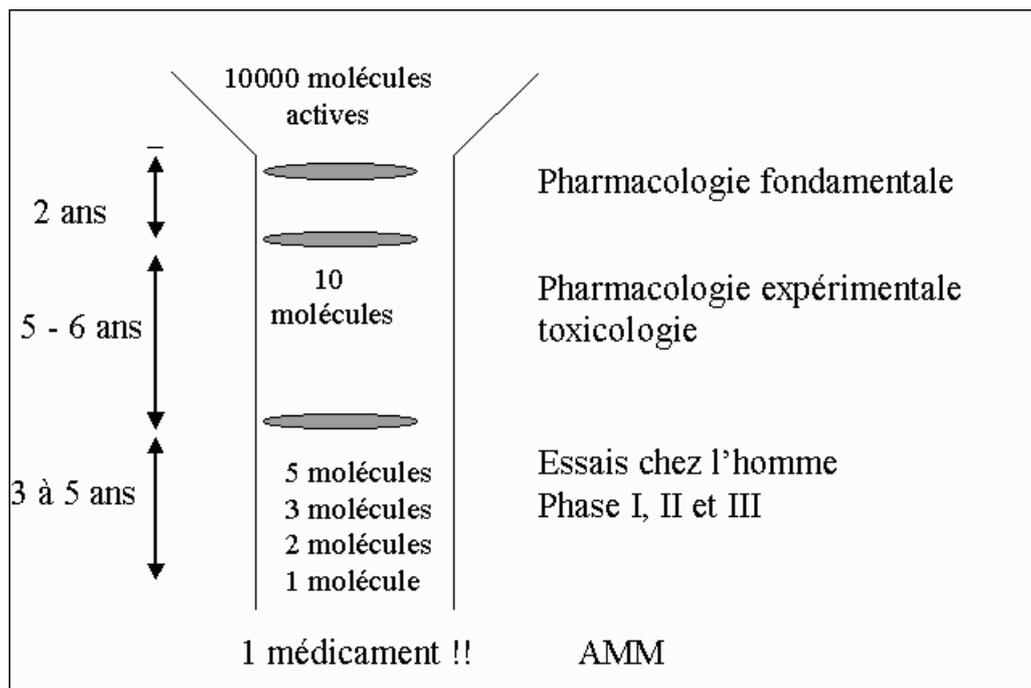
Devenir et Evaluation post AMM

Evaluation du bénéfice thérapeutique
(qualité de vie, morbi-mortalité)

Evaluation du bon usage du médicament :
Le médicament est-il correctement prescrit ?

Evaluation des effets indésirables rares
Comparaisons avec d'autres substances
Associations à d'autres médicaments
Etudes chez certaines populations

Recherche d'autres indications



Chapitre 2

Méthodologie des essais de médicaments

Ce chapitre est uniquement constitué d'un diaporama.

Méthodologie des essais de médicaments
= Méthodologie des essais thérapeutiques

Essai thérapeutique

Définit un format standard = le protocole de l'étude

Définit la justification

Définit a priori les objectifs

Définit un système d'observation et ses instruments

Définit un plan d'analyse

Doit permettre la traçabilité de l'information

Doit permettre la vérification des résultats

Les acteurs de l'essai thérapeutique

Directs :

Les patients : produisent l'information

Les investigateurs : collectent et transforment

Le promoteur : Contrôle la qualité

Assure les responsabilités légales et financières

Indirects :

Instances de contrôle :

CCPPRB

Agences d'enregistrement

Les consommateurs : médecins et les patients

Cliquez pour ajouter un titre

- **Essai clinique ou thérapeutique**
- = **Situation expérimentale**
- = **Hypothèse a priori**

Hypothèse a priori

- Un objectif principal
- = critère d'évaluation de l'effet d'un traitement
- étudié sur une population bien définie
- dans des conditions bien précises
- Critères d'inclusion et de non inclusion
- Traitements associés définis etc...

Hypothèse a Priori

- Evaluation de l'effet d'un traitement
- Comparaison à un groupe « contrôle »
= essai contrôlé
- Nécessité de comparabilité des groupes au départ



Tirage au sort (randomisation)

Evaluation de l'effet d' un traitement

- Seul l'essai clinique « contrôlé » permet une évaluation non biaisée de l'effet d'un traitement
- Contrôlé = contrôle des facteurs autres que l'effet du traitement = obtenu par la comparaison à un groupe témoin et par le tirage au sort (randomisation) des groupes à l'inclusion = optimisée par l'évaluation en double aveugle

Essai thérapeutique : Plan du protocole

- 1/ Justification de l'essai
- 2/ Objectifs et Hypothèses
- 3/ Population étudiée
- 4/ Critères d'évaluation
- 5/ Plan expérimental et Traitements testés
- 6/ Conditions de déroulement
- 7/ Analyse statistique
- 8/ Procédures de contrôle de qualité
- 9/ Annexes : Procédures opératoires, Formulaire de consentement, Brochure investigateur etc

Justification de l'étude

Base bibliographique

Niveau de preuve : Information sur
l'indication, les paramètres d'évaluation etc

Intérête / santé publique

Justification éthique

Justification méthodologique

Probabilité a priori de succès

Méthodologie des essais

- **Les résultats obtenus par chance ne sont pas reproductibles par définition**
- **C'est la répétition des essais cliniques qui fournit le plus haut niveau de preuve lorsque les résultats sont concordants**
- **L'application clinique dépendra du niveau de conviction par les médecins devant les résultats obtenus**

Justification de l'étude

- **Quelle est la situation de l'essai par rapport aux études précédentes**
- **Solidité des bases médicales et scientifiques de l'hypothèse testée ?**

Niveaux de preuve

- **Etudes de cas**
- **Etudes non contrôlées :**
cas témoins, cohortes
- **Essai contrôlé**
- **Méta-analyse d'essais contrôlés**

Chance versus effet réel !!

De simples fluctuations d'échantillonnage peuvent expliquer d'apparents résultats

Le hasard n'est pas un mécanisme d'action

Les résultats obtenus par hasard
ne sont pas reproductibles par définition
« Le hasard n'a pas de mémoire ! »

La probabilité P est la probabilité d'observer la différence obtenue uniquement par hasard lorsque qu'il n'y a aucune différence entre les deux groupes étudiés.

**Seuil de rejet du hasard
= 5 %**

**D'où la fatidique valeur
de $p = 0.05$**

Risques α , β , puissance et p

- **p = probabilité d'obtenir la différence observée uniquement par hasard**
- **Risque α (5%) = probabilité de conclure à tort à une différence alors qu'elle n'existe pas = risque de « faux positif »**
- **Risque β = probabilité de faux négatif**
- **Puissance = $1 - \beta$ = probabilité que le test statistique soit « significatif » lorsque existe une réelle différence entre les deux groupes testés.**

Essais thérapeutiques

Minimiser le risque de faux positif (risque alpha à 5%)

Maximiser la puissance :

= probabilité de détecter une vraie différence

La puissance d'une comparaison dépend :

- **De la différence entre les deux groupes**
- **Du risque α**
- **De la variance du paramètre évalué**
- **Du nombre de sujets dans chaque groupe**

Puissance d'un essai > 80 %

- **Calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure pour obtenir cette puissance**
- **Un essai = 1 test = 1 objectif principal pour lequel est calculé un nombre nécessaire de patients pour une puissance donnée**

Hypothèse a priori sur le critère principal d'évaluation

- **Quelle est l'amplitude attendue de la différence entre les deux groupes comparés ?**
- **Pour une puissance donnée :**
- **Plus la différence attendue sera grande, plus le nombre de sujets à inclure sera petit**
- **Plus la variance du critère d'évaluation sera petite, plus le nombre de sujets à inclure sera petit**

Essais thérapeutique : Optimisation des paramètres

Minimisation du risque de biais :

- Tirage au sort des groupes
- Aveugle
- Stratification des facteurs pronostiques

Maximisation de la puissance

- Nombre de patients
- Contrôle de la variabilité

Essai thérapeutique : Objectifs principal et secondaires

Types d'objectifs :

Principal = démonstratif

Secondaire = descriptif, supportif

(risque alpha augmente avec le nombre de comparaisons)

Critères définis a priori

Spécification qualitative précise

spécification quantitative

Pertinence du critère principal d'évaluation

Essais thérapeutiques

Notion de « dureté du critère d'évaluation » !!!

Symptômes

Echelles (anxiété, fatigue, qualité de vie etc...)

Capacité fonctionnelle

Evénements (hospitalisations, rechutes etc...)

Evénements avec séquelles invalidantes (AVC)

Décès

Population étudiée : Points à considérer

Critères diagnostiques

Facteurs pronostiques

Adéquation du critère de jugement

Représentativité

Population étudiée

Critères d'inclusion

- **Critères généraux (age - sexe)**
- **Critères de définition de la pathologie**
- **Critères de gravité de la pathologie**
- **Critères de stabilité clinique**
- **Traitements associés**
- **Critères sur des paramètres d'évaluation**

Critères de non inclusion

- **Généraux : (Ethiques)**
- **Femme enceinte ou susceptible de l'être**
- **Observance**
- **Critères portant sur les groupes à risque**
- **Insuffisance rénale**
- **Insuffisance hépatique etc...**

Plan expérimental

Non comparatif, non randomisé ou non aveugle
= biais

Essai comparatif

- en groupes parallèles ou croisés

Essai randomisé

- avec ou sans stratification

Aveugle

- Simple ou double

Méthodologie des essais

- **Traitements comparés**
- **Doses (à justifier)**
- **Modalités d'administration**

Méthodologie des essais cliniques

Suivi des patients :

- **Arrêts prématurés de traitement**
- **perdus de vue**
- **Analyse des événements indésirables**
- **Etude de l'observance**

- **Nécessité d'une analyse en intention de traitement pour les essais d'efficacité**

Evaluation de la tolérance

C'est le recueil des événements indésirables

- **Evénements indésirables mineurs :**
 - **cliniques ou biologiques**
 - **recueillis à l'aide d'un questionnaire ouvert ou fermé**

Evénements indésirables majeurs

Décès

Entraînant des séquelles ou un handicap majeur qui entraîne l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation.

anomalie congénitale
manifestation maligne

Tout événement considéré comme grave par l'investigateur

Observance du traitement

- **Peut être améliorée par :**
 - sélection des patients observants
 - traitement simple
 - aides mémoires
- **Peut être mesurée de différentes façons :**
 - interrogatoire
 - décompte des unités thérapeutiques restantes
 - dosage de substances ou de métabolites

Analyse des essais cliniques

- La différence entre les traitements testés est ou n'est pas significative : Comment interpréter ? Est ce uniquement parce que les deux traitements ne sont pas différents ?
- Si elle est significative :
Est elle due au traitement ? Est elle signifiante ?

La différence observée est « non significative »

Deux explications principales possibles (non exclusives) :

- **Le traitement est inactif (ou non différent du traitement de référence auquel il a été comparé)**
- **La puissance est insuffisante (nombre de patients inclus trop faible, variance trop grande du paramètre étudié, nombre d'évènements inférieur à celui prévu)**

**La différence observée est
« significative »
Est elle due au traitement testé ?**

- **Comparabilité des groupes au départ ?**
- **Randomisation, stratification ?**
- **Evaluation aveugle ?**
- **Différence d'observance ?**
- **Analyse en intention de traiter ?**

**Pourquoi une analyse
« en intention de traiter » ?**

- **Arrêts prématurés de traitement**
- **Perdus de vue**
- **Violations du protocole**
- **Changements de groupe en cours d'étude**

**= seule condition de conserver la
meilleure chance de répartition
homogène des patients entre les deux
groupes obtenue par la randomisation à
l'inclusion**

**La différence est « significative »
Est elle significative ?**

- **Quel est l' effet réel du traitement ?**
- **Plusieurs représentations possibles de l'effet du traitement :**
 - **Réduction relative ou absolue du risque**
 - **Nombre de complications évitées par année de traitement**
 - **Nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement**

**Expression des résultats
Application à l'étude WOSCOP**

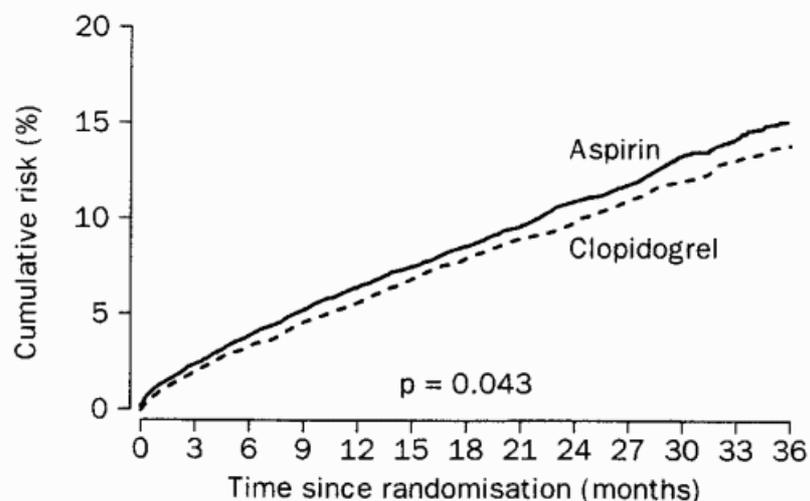
| | Placebo | Pravastatine |
|---|--|--------------------|
| Risque absolu | 9 % | 6.5% |
| Risque relatif | $6.5 / 9 = 0.73$ | RR = 73 % |
| Réduction relative du risque | $1 - 0.73 = 0.27$ | RRR = 27 % |
| Réduction absolue du risque | $9 - 6.5 = 2.5$ | RAR = 2.5 % |
| NNT pour éviter 1 décès ou infarctus | $1 / RAR = 1 / RA \times RRR = 40 \text{ pts}$ | |

Répétition des tests au cours d'un essai clinique

- **Comparaison des paramètres à l'inclusion**
- **Analyses intermédiaires**
- **Analyses en sous groupes**
- **Analyses des objectifs secondaires**

L'étude CAPRIE

- **Objectifs : Démontrer la supériorité du clopidogrel (325 mg/j) sur l'aspirine (75 mg/j) dans la prévention des complications de l'athérosclérose**
- **Trois sous-groupes de patients stratifiés au départ en fonction de la localisation de la maladie : vaisseaux cérébraux, coronaires et périphériques**
- **19185 patients inclus**

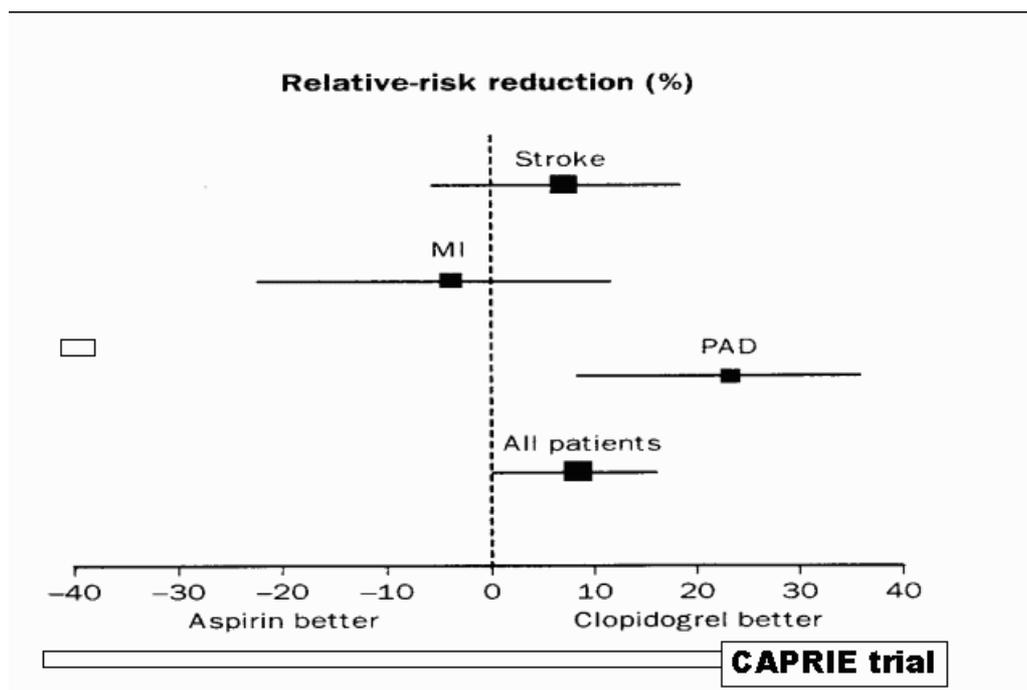


| | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Patients A: | 9586 | 9190 | 8087 | 6139 | 3979 | 2143 | 542 |
| at risk C: | 9599 | 9247 | 8131 | 6160 | 4053 | 2170 | 539 |

Etude CAPRIE

Etude Caprie

- **Réduction relative du risque de 8.7 % en faveur du cloïpdogrel**
- **Incidence annuelle : 5.32 % vs 5.83 %**
- **= risque combiné d 'AVC, d'infarctus du myocarde ou de cécès d'origine vasculaire**
- **Pas de différence pour les effets indésirables**



Analyses des essais cliniques

Comment extrapoler les résultats d'un essai à un patient donné :

- **Comparaison aux caractéristiques de la population incluse et de son pronostic**
- **Analyse des critères d'inclusion et de non inclusion**
- **Question clef : A quel niveau de risque se situe le patient ? Quel est le risque inhérent au traitement ?**

Loi Huriet de protection des personnes
se prêtant à des recherches biomédicales (1988)

Définit les acteurs d'une recherche
-Investigateurs et promoteur

Distingue les études avec ou sans bénéfice individuel direct
Impose le consentement libre et éclairé du patient
Impose la soumission au CCPPRB
Définit des règles pour les personnes protégées par la loi
Définit les sanctions en cas de non respect de la loi

Chapitre 3

L'ordonnance et les règles de prescription des médicaments

3.1 L'ordonnance

L'ordonnance est le document permettant au malade de connaître son traitement et au pharmacien de lui délivrer.

Les destinataires de l'ordonnance sont : le malade, le pharmacien, les organismes de couverture sociale.

L'ordonnance est rédigée par le médecin après l'interrogatoire et l'examen clinique du malade. Une ordonnance doit être lisible (au mieux tapée), datée et signée.

Elle doit comporter

- identification du prescripteur¹ : nom, adresse, qualité
- identification du malade : nom, prénom, âge², sexe, taille/poids si nécessaire
- médicament(s) : dénomination³, forme, posologie et mode d'emploi, c'est à dire la quantité prescrite ou la durée de traitement
- mention telle que « à renouveler » ou « à ne pas renouveler »
- la signature apposée immédiatement en dessous de la dernière ligne, de façon à ne pas laisser d'espace résiduel
- date

Les ordonnances sont achetées chez des imprimeurs.

Elles peuvent être dupliquées, voir tripliquées dans ce cas la mention « duplicata ne permettant pas la délivrance de médicaments, à adresser à votre centre de sécurité sociale » figure sur les duplicata. La mention « ordonnance » peut figurer sur le premier feuillet.

-
1. Professionnels de santé autorisés à prescrire : médecins (liberté en principe totale), chirurgiens-dentistes et sages-femmes (« médicaments nécessaires à l'exercice de leur art » (articles du Code de Santé publique)
 2. Si plusieurs enfants de la même fratrie au cours d'une consultation, rédiger une ordonnance par enfant
 3. Les médicaments sont désignés sous le nom de spécialité ou de dénomination commune internationale (DCI)

Pour les patients en affection de longue durée, les ordonnances bi-zones sont fournies par les caisses d'assurance maladie.

Il existe 4 types d'ordonnances : ordonnances simples, ordonnances sécurisées (ou infalsifiables), ordonnances bi-zones et les ordonnances « de médicaments d'exception » (voir section 3.5 page 59).

Les ordonnances sécurisées sont en papier filigrané blanc et comportent les coordonnées du prescripteur, un numéro d'identification par lot d'ordonnance, un carré préimprimé (en bas à droite) où le prescripteur devra indiquer le nombre de médicaments prescrits.

Les ordonnances sécurisées sont **obligatoires** pour la prescription **et** la commande à usage professionnel des médicaments de la liste des **stupéfiants**.

3.2 Le classement des médicaments

Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention.

Ce classement figure dans l'A.M.M.

3.2.1 Les médicaments non listés

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non.

Il existe 2 catégories : les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme et les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les patients-clients aux pharmaciens.

3.2.2 Les médicaments listés

Liste I, Liste II, les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés « substances vénéneuses », ils présentent des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérigène, mutagène....).

Les médicaments de la Liste I ont un risque plus élevé, en principe.

Liste des stupéfiants, ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies.

La fabrication, la vente, la détention et l'usage nécessitent une autorisation spéciale.

| Liste | Ordonnance | Durée de la prescription | Quantité délivrée |
|--------------------|--|---|---|
| Liste I | ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire « à renouveler X fois » | renouvelée jusqu'à 12 mois | par fraction de 30 jours au maximum ¹⁻² |
| Liste II | ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire « à ne pas renouveler » | limitée à 12 mois | par fraction de 30 jours au maximum ¹ (contraceptifs 3 mois) |
| Stupéfiants | ordonnance sécurisée ³ | de 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique | de 7 à 28 jours selon la prescription |

¹ première présentation de l'ordonnance moins de 3 mois après sa rédaction

² cas particuliers des hypnotiques et anxiolytiques (durée de prescription limitée de 2 à 12 semaines, inclus le temps nécessaire à la diminution progressive des doses)

³ le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance 3 ans et remettre l'original au patient à représenter en cas de délivrance fractionnée.

3.2.3 Les médicaments à prescription restreinte

Cette classification est également inscrite dans l'AMM.

Elle comporte 4 régimes :

- **les médicaments réservés à l'usage hospitalier** : la prescription est rédigée par un médecin hospitalier et la délivrance est effectuée par un pharmacien hospitalier (ex. certains antirétroviraux, antibiotiques).
Ces médicaments sont disponibles à la dispensation pharmaceutique hospitalière externe (D.P.H.E.)
- **les médicaments à prescription initiale hospitalière** : la première prescription doit obligatoirement être faite par un médecin hospitalier, son renouvellement par n'importe quel praticien. Les médicaments sont disponibles dans les pharmacies de ville (ex. les médicaments anticholinestérasiques indiqués dans la maladie d'Alzheimer).
- **les médicaments nécessitant une surveillance particulière** : la prescription est subordonnée à une surveillance biologique (ex numération sanguine, NFS carnet de surveillance) en raison d'une toxicité particulière (cf Vidal mentions de l'A.M.M., ex. un neuroleptique la clozapine).
- **les médicaments nécessitant une compétence particulière** : l'ordonnance est « une ordonnance de médicaments d'exception » (voir section 3.5 page 59). Si la prescription n'est pas rédigée sur ce document, le médicament ne sera pas délivré (ex. certains immunosuppresseurs ; autre ex. nécessité d'un EEG affirmant le diagnostic de narcolepsie pour obtenir un médicament (modafinil) indiqué dans cette maladie)

D'autres prescriptions que les médicaments sont également rédigées sur une ordonnance : soins infirmiers, examens diagnostiques (biologiques, radiologiques...), hospitalisation, transports, certificats...

3.3 Le droit de substitution

Vous prescrivez un antibiotique, une pénicilline sous un nom commercial

Le pharmacien peut délivrer la pénicilline au même dosage sous un autre nom qui reviendra moins cher à la SS ; c'est le **droit de substitution** (JO 12.06.1999).

« Les pharmaciens ont officiellement le droit de remplacer certains médicaments prescrits par les médecins par des copies moins chères appelées médicaments génériques. » Le pharmacien vous prévient et inscrit le nom du générique sur l'ordonnance pour le remboursement.

Néanmoins le médecin peut indiquer la mention « non substituable » sur l'ordonnance, s'il estime qu'un médicament ne peut être substitué (cas d'un traitement longue durée par ex.).

La liste des médicaments génériques est disponible sur le site www.sante.gouv.fr et dans le Vidal.

3.4 Prescription en DCI

DCI = Dénomination Commune Internationale, ou nom du principe actif du médicament

La DCI permet un langage commun, international.

Vous prescrivez du paracétamol (2 comprimés 500 mg par prise, toutes les 6 heures) ; le pharmacien peut délivrer 19 spécialités en contenant, en seul principe actif (c'est à dire non associé). La spécialité ayant le prix le plus bas doit être délivrée en priorité. Néanmoins, le patient peut avoir une préférence pour une forme pharmaceutique.

Quelques limites : exemples de situations potentiellement à risques pour la prescription et la dispensation :

- médicaments à marge thérapeutique étroite : antiépileptiques, anticoagulants oraux
- formes pharmaceutiques : dispositifs de la voie inhalée, formes à libération prolongée, formes topiques
- patients à risque particulier en cas de substitution : épileptiques, asthmatiques, patients ayant une allergie connue à certains excipients... (cf liste des excipients à effet notoire, se reporter au Vidal).

3.5 Types d'ordonnances

**GROUPE HOSPITALIER
BICHAT-CLAUDE-BERNARD**

46, rue Henri-Huchard
75877 PARIS Cedex 18
Téléphone : 01.40.25.80.80
N° FINESS : 750100232



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Date:
Nom et Prénom du patient:
[REDACTED]

Age:

SERVICE DE DERMATOLOGIE

Chef de Service
Pr Béatrice CRICKX

Hospitalisation :
Tél. : 01.40.25.73.06
Hôpital de Jour :
Tél. : 01.40.25.73.60
Bureau des rendez-vous de consultation :
Tél. : 01.40.25.82.40
Accueil de la consultation :
Tél. : 01.40.25.84.26

N° Adeli : [REDACTED]

ORDONNANCE

Signature:



9B34456

Ordonnance sécurisée

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Ordonnance bi-zone


ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS D'EXCEPTION
VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

N°60-3976 (art.R 163-2 - 2^e al. Code S.S.)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ(E)

NUMÉRO D'IMMATRICULATION

NOM - Prénom (prénom et 1^{er} y a lieu du nom d'usage)

ADRESSE

SI LE MALADE N'EST PAS L'ASSURÉ(E)

NOM Prénom Sexe Date de naissance

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Le malade est-il détenteur d'un carnet médical ? OUI NON
Si oui, présentation de celui-ci OUI NON
En cas de non présentation, motif :

2 Médicament prescrit
(Présentation : forme, dosage, voie d'administration)
Posologie
Durée du traitement

3 La prescription concourt au traitement d'une affection de longue durée, mentionnée au protocole d'examen spécial ? OUI NON

4 Je soussigné(e), Docteur, atteste que la prescription du médicament concernant le patient susdésigné, est conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique en vigueur à la date de la présente ordonnance.
Le à
Signature du praticien

Qualification ou titre du prescripteur Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

Date du nouveau diagnostic (1)

(1) si prescription initiale hospitalière

PARTIE RÉSERVÉE AU PHARMACIEN

Date de délivrance CACHET DU PHARMACIEN (sur les 4 volets)

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

La loi 78-17 du 06.01.78 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fraude ou de fausses déclarations (art. L. 377.1 du Code S.S. et L. 441.1 du Code Penal) **S3326**

1998/4 - AV - FRA - 442 - 2000/4

Ordonnance de « médicament d'exception »

Chapitre 4

Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments

4.1 Introduction : définition et buts

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- son absorption
- sa diffusion dans l'organisme
- son métabolisme
- son élimination de l'organisme

4.2 Absorption d'un médicament

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intra-veineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

Différentes voies d'administration d'un médicament

- voie **orale** ou **per os**
- voie **intra-veineuse** : sur une veine périphérique ou centrale
- voie **sub-linguale** : vers les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure
- voie **rectale** : vers les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes puis en partie le tronc porte
- voie **sous-cutanée** : généralement sur l'abdomen
- voie **cutanée** ou **trans-dermique**
- voie **intra-musculaire** : quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde...
- dans un **organe** ou **in situ** : intra-oculaire, intra-thécale, intra-tumoral...
- voie **nasale** (sprays) ou **oculaire** (collyres)
- voie **inhalée**

4.2.1 Modalités d'absorption

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple). Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

- Diffusion passive : pas de consommation d'énergie/non spécifique/ pas de compétition/ pas de saturation \Rightarrow Loi de Fick++
- Transport actif : contre un gradient/ saturable/ spécifique/ compétition++/ énergie++

L'absorption est influencée par :

- Les caractéristiques du médicament :
 - Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
 - Hydro/lipo solubilité
 - Taille et morphologie de la molécule
 - La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...
- Les caractéristiques liés à l'individu :
 - Le pH digestif
 - La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale
 - L'alimentation : repas riche en graisses...
 - La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)
 - L'âge

- Les pathologies associées : digestives, cardiaques (diminution débit...)

4.2.2 Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale **et** la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique :

- dégradation dans la lumière intestinale,
- métabolisme au niveau des entérocytes (cf métabolisme),
- **captage hépatique important au premier passage**. Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique

- Voie intra-veineuse +++
- Voie sub-linguale
- Voie trans-dermique
- Voie inhalée
- Voie nasale

Le facteur quantitatif (F)

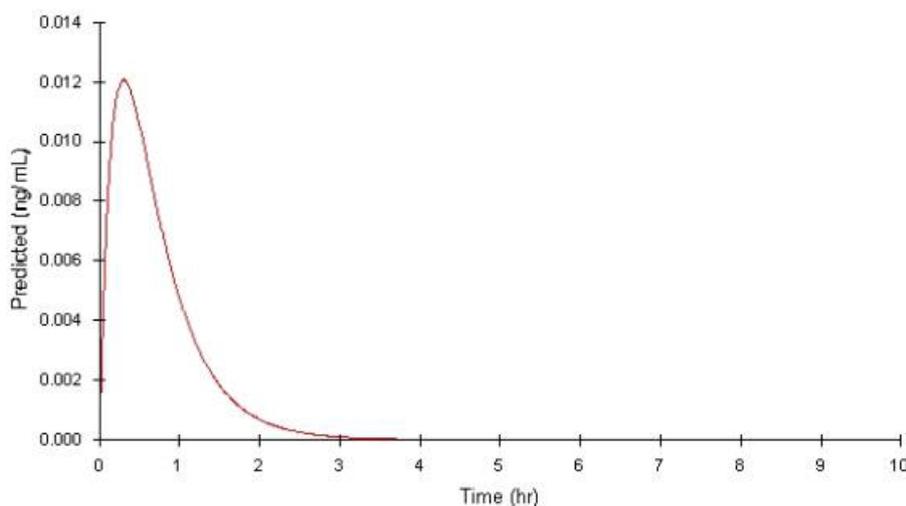
de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

- La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.
- La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des **génériques**).

En général la quantification du facteur (F) de biodisponibilité s'effectue par comparaison des surfaces sous la courbe des concentrations en fonction du temps (SSC) après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont en effet proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale (cf figure ci-dessous).

F est obtenu selon :

$$F = \text{SSC}_{\text{po}} / \text{SSC}_{\text{iv}} \text{ (biodisponibilité absolue)}$$



SAVOIR INTEPRETER LA BIODISPONIBILITE ABSOLUE :

On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1.

Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans la circulation générale.

Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose biodisponible

F est donc par définition compris entre 0 et 1

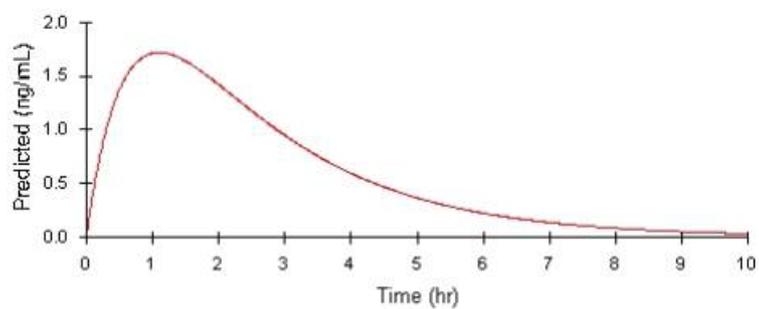
Le facteur vitesse

est apprécié par la constante de vitesse d'absorption K_a ou plus facilement par la **concentration maximale** (C_{max}) et le **temps pour atteindre cette concentration** (T_{max}).

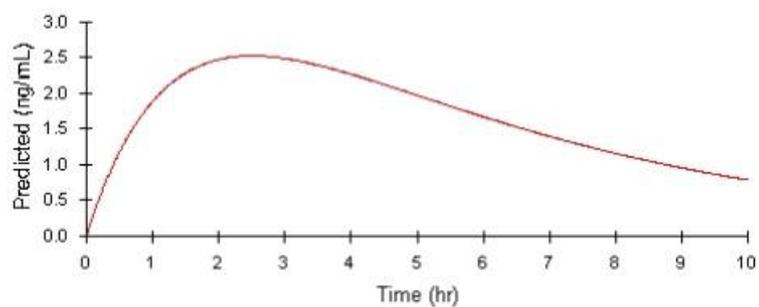
Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif.

La vitesse de passage est un paramètre prépondérant pour les médicaments destinés à une action rapide (antalgique par exemple) en prise unique ou de courte durée. Pour les traitements chroniques, où une imprégnation constante est recherchée, la notion de T_{max} est moins déterminante.

Exemple : Comparaison des profils pharmacocinétiques de 2 médicaments
Médicament A



Médicament B



T max : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)
C max : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

Comprendre l'intérêt de l'étude de la biodisponibilité

1. La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament.

La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques ; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament « **générique** ». Un exemple classique permet de comprendre la nécessité de telles études est la survenue en 1972 en Angleterre d'intoxications digitales chez plusieurs patients liées une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine[®]) qui entraîna un doublement de sa biodisponibilité.

2. Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité.

En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1^{er} passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30 % mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloque est comparable à celle du propranolol.

A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15 % est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intraveineuse : ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit inchangé.

3. Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale : ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.
4. Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique.

Exemple : la biodisponibilité d'un médicament varie au maximum de 5 % entre les individus. Si sa biodisponibilité est faible (10 % en moyenne par exemple) elle peut alors passer de 10 % à 15 % = 50 % d'augmentation relative. A l'inverse si sa biodisponibilité est forte (90 % en moyenne par exemple), une variation de 5 % aura beaucoup d'effet relatif.

4.3 Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

4.3.1 Fixation aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que :



Seul le médicament libre est actif

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées :

- Albumine++
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)++
- Lipoprotéines
- Gammaglobulines
- Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes)

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament. Schématiquement :

| | Type 1 | Type 2 |
|------------------------------------|--------------|---------------------------------------|
| Nature du médicament | Acide faible | Base faible / substance non ionisable |
| Protéine fixatrice | Albumine | Albumine AAG |
| Affinité | Forte | Faible |
| Nombre de sites de fixation | Petit | Grand |
| Possibilité de saturation | Oui | Non |
| Possibilité d'interaction | Possible | Improbable |

SAVOIR INTERPRETER LA DEFIXATION PROTEIQUE :

Le seul pourcentage de fixation aux protéines est insuffisant pour comprendre les conséquences de la fixation sur la pharmacocinétique d'un médicament.

En effet il existe un équilibre entre le plasma, les tissus et les voies d'élimination.

Lorsqu'il est défixé un médicament fortement fixé aux protéines plasmatiques est soit éliminé soit distribué vers les tissus. Si les voies de métabolisme sont efficaces, cette défixation n'aura le plus souvent aucune conséquence.

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (> 90 %) et si le médicament a une marge (ou un index) thérapeutique étroite (concentration toxique proche de concentration efficace).

4.3.2 Diffusion tissulaire

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie...), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique...) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissable.

Les mécanismes du passage trans-membranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive.

La diffusion tissulaire est donc dépendante de

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...)

SAVOIR INTERPRETER LA DIFFUSION TISSULAIRE

Les molécules fortement fixées aux tissus sont en quelque sorte « aspirées » du compartiment sanguin et les concentrations totales circulantes décroissent fortement, sans entraîner de modification du pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques s'il n'y a pas dissociation. A l'inverse, les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques se trouveront essentiellement dans l'espace vasculaire (les tests d'exploration pour mesurer les différents volumes liquidiens à l'aide de colorants liés aux protéines sont fondés sur cette propriété).

4.3.3 Volume apparent de distribution

Il est difficile de quantifier la distribution d'un médicament compte-tenu de l'impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires, seul le secteur plasmatique étant facilement accessible.

La relation entre la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et la concentration observée au niveau plasmatique s'exprime par le **Volume de distribution**. Connaissant la dose administrée (D) et la concentration plasmatique (C) extrapolée à l'origine C_0 après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution

$$V = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

Cette méthode est souvent fautive, à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolation.

Il est de loin préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination k .

$$V = \frac{Cl}{k} = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe} \times k}$$

La valeur obtenue par ce calcul est en fait le volume apparent de distribution qui serait atteint en supposant une répartition homogène de la molécule dans un volume tel que la concentration de médicament serait partout identique à celle du plasma. Si une substance est fortement fixée au niveau tissulaire, la concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution grand et réciproquement. Le volume de distribution n'est cependant pas une représentation anatomique de la répartition de la molécule. Des médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des valeurs supérieures à mille litres (au lieu des 40 litres d'eau corporel de l'homme standard : 3 litres plasma + 12 litres de liquide interstitiel + 25 litres de liquide intra-cellulaire) reflétant les très faibles concentrations plasmatiques atteintes après des doses thérapeutiques.

Volumes de distribution (valeurs moyennes) (litres/kg)

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| clofibrate | : 0,08 (diffusion tissulaire faible) |
| halopéridol | : 25,00 (diffusion tissulaire élevée) |

Une des conséquences cliniques de cette caractéristique pharmacocinétique est qu'en cas d'intoxication par surdosage, il sera vain d'entreprendre une épuration extra-rénale par dialyse pour toutes les molécules à grand volume de distribution : le dialyseur n'ayant accès qu'à des quantités circulantes très faibles, l'efficacité de l'épuration sera insignifiante.

4.3.4 Facteurs modifiant la distribution

Volume liquidiens de l'organisme

- Age (nourrisson...)
- Déshydratation

Rapport masse maigre/tissu adipeux

- Obésité
- Age

Hémodynamique

- Etat de choc
- Insuffisance cardiaque chronique

Modifications des protéines plasmiques

Diminution de la concentration d'albumine

- Grossesse
- Syndrome néphrotique
- Dénutrition
- Grands brûlés
- Cirrhose

Diminution AAG

- Grossesse
- Contraceptifs oraux
- Age : nouveau-né
- Cirrhose

Augmentation de la concentration AAG

- Etats inflammatoires
- Affections rhumatologiques
- Etats infectieux sévères

4.4 Métabolisme et élimination des médicaments

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile).

4.4.1 Biotransformations

4.4.1.1 Définition

L'analyse du métabolisme d'un principe actif est avant tout une approche descriptive des diverses voies métaboliques et de leur importance relative, ainsi que des conséquences sur l'élimination du médicament.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes.

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

4.4.1.2 Réactions de phase I

- *Les réactions d'oxydation* sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les **cytochromes P450**.
- *Les réactions de réduction* sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.
- *L'hydrolyse* enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide.

L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH₂) ou des carboxyles (-COOH).

4.4.1.3 Réactions de phase II

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycolle, au sulfate ou à l'acétyl.

Glucuroconjugaison. La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. Dans quelques cas, les esters sont instables et après hydrolyse dans l'urine ou le plasma redonnent la molécule mère.

COMPRENDRE LE METABOLISME DES MEDICAMENTS

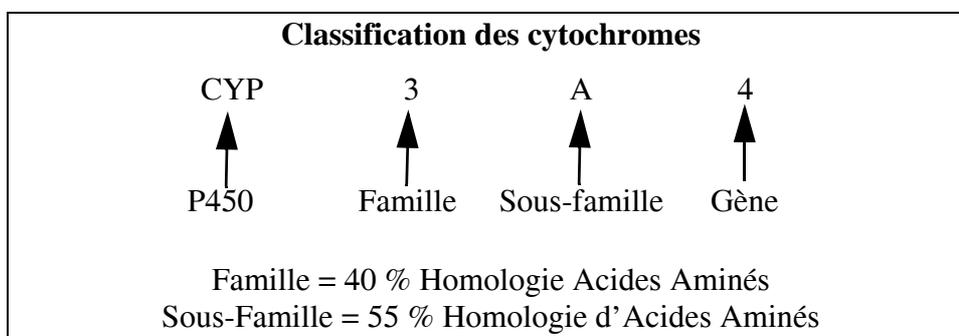
1. Lorsqu'un médicament est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et plusieurs voies métaboliques sont possibles. Tous les métabolites ne sont d'ailleurs pas toujours identifiés (en particulier à cause des problèmes analytiques qui se posent pour les isoler, les caractériser et définir leur structure).
2. Il existe une certaine spécificité pour certains substrats : les différents cytochromes ont en fonction de leur structure protéique une affinité différente pour les divers substrats
3. Certains substrats modifient l'activité des enzymes responsables des biotransformations (augmentation = inducteur ; diminution = inhibiteur)
4. Certaines enzymes des voies de métabolisme du médicament sont soumises à des polymorphismes génétiques qui peuvent modifier leur activité métabolique. On distinguera alors des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et même ultra-rapides. Ce facteur intervient dans la variabilité entre les individus de réponse à un médicament.

5. Les médicaments qui ont une forte affinité pour les enzymes hépatiques ont après administration orale une faible biodisponibilité due à l'effet de premier passage hépatique.

Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments (liste de molécules et de cytochromes non exhaustive)

| | CYP1A2 | CYP2C9* | CYP2D6* | CYP3A4 |
|-------------------|---|---------------------------------------|--|---|
| Substrat | théophylline caféine | Phénytoïne Diclofenac Warfarine | codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol | ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine |
| Inhibiteur | cimétidine quinolones fluvoxamine | Isoniazide ritonavir | quinidine fluoxetine | macrolides naringenine (jus pamplemousse) Antifongiques azolés Antiprotéases |
| Inducteur | rifampicine omeprazole cigarette | rifampicine | | carbamazépine phénytoïne phénobarbital Millepertuis (tisanes...) |

* = polymorphisme génétique avec retentissement fonctionnel



4.4.1.4 Cas particulier des énantiomères

Un point précis du métabolisme mérite d'être souligné : les isomères. En effet, de nombreux médicaments possèdent dans leur structure chimique un carbone asymétrique, de sorte qu'ils ne sont pas uniques mais existent sous forme racémique. Les énantiomères, qui au plan physico-chimique ne diffèrent que par leur pouvoir rotatoire, ont souvent des propriétés pharmacodynamiques très différentes, en terme d'activité. Bien plus, les voies métaboliques ne sont pas les mêmes pour

chaque énantiomère. L'exemple le plus ancien et le mieux étudié est celui de la warfarine, un anticoagulant antivitamine K. Chez l'homme (et non chez l'animal) la S (-) warfarine est 5 fois plus puissante que la R (+) warfarine, mais l'élimination de cette dernière est plus lente : la demi-vie de la R-warfarine est en moyenne de 37 heures contre 25 pour la S-warfarine. De plus la S (-) warfarine est d'abord oxydée tandis que la R (+) warfarine est majoritairement réduite. Les conséquences cliniques de ces différences se trouvent dans la grande variabilité interindividuelle des réponses à une dose donnée et dans les interactions médicamenteuses variant avec les produits coadministrés (ex. : phénylbutazone).

4.4.2 Elimination

4.4.2.1 Elimination hépatique

Outre ses capacité métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire.

Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle **entéro-hépatique**.

4.4.2.2 Elimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Seule la partie non fixée est filtrée.

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament : seule la fraction non ionisée au Ph urinaire est réabsorbée. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en alcalinisant les urines pour bloquer la réabsorption.

Une sécrétion active est également observée pour quelques molécules, entre autres des cations ou anions qui sont sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques, consommant de l'énergie et à capacité saturable. On peut donc observer des phénomènes de compétition.

4.4.2.3 Autres voies d'excrétion

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

Néanmoins on soulignera l'importance de la voie lactée pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement.

4.4.3 Quantification du métabolisme et de l'élimination

4.4.3.1 Notion de clairance

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :

- la biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.),
- l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).

On peut aussi définir la clairance d'un organe qui traduit la capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale.

4.4.3.2 Notion de coefficient d'extraction

Pour un organe on a :

Clairance = Débit sanguin(Q) \times Coefficient d'extraction de l'organe

et

$$E = \frac{\text{concentration sanguine artérielle}(C_a) - \text{concentration sanguine veineuse}(C_v)}{\text{concentration sanguine artérielle}(C_a)}$$

La capacité d'un organe à éliminer un médicament est ainsi exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps. Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction E .

Les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments en :

- fortement extraits si $E > 0,7$
- moyennement extraits quand $0,3 < E < 0,7$
- faiblement extraits quand $E < 0,3$

Lorsque la molécule est totalement extraite du sang lors de son passage à travers l'organe, la clairance (Cl) du médicament est égale au débit sanguin à travers ce même organe :

$$E = \frac{C_a - 0}{C_a} = 1$$

Or $Cl = Q \times E$ donc ici $Cl = Q$.

Exemple : D'une façon simple, la clairance hépatique indique le volume virtuel de sang perfusant le foie qui est totalement débarrassé du médicament par unité de temps. Le flux sanguin hépatique est normalement de 1,5 l/mn chez l'adulte de 70 kg. Si le médicament est essentiellement éliminé sous forme de métabolites par le foie et que son coefficient d'extraction est de 0,50, la clairance hépatique de ce produit sera donc de 0,75 l/mn pour ce sujet. A contrario, un coefficient d'extraction proche de zéro signifie que la clairance hépatique est très faible et donc qu'il ne participe pas à l'élimination de ce médicament.

Classification de différents médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique (E_h) ou rénal (E_r)

| | <i>faiblement extrait</i> $0 < E < 0,3$ | <i>moyennement extrait</i> $0,3 < E < 0,7$ | <i>Fortement extrait</i> $0,7 < E < 1$ |
|--------------------------------|--|---|---|
| Extraction hépatique (E_h) | phénytoïne diazépam théophylline | codéine nortriptyline quinidine aspirine | désipramine morphine propranolol |
| Extraction rénale (E_r) | Furosémide | pénicillines | Glucuroconjugués |

4.4.3.3 Clairance hépatique

La clairance hépatique se décompose en deux :

- clairance métabolique
- clairance biliaire

Clairance métabolique

Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple). Elle traduit la fonction brute du foie.

Elle dépend d'autre part de la fraction libre plasmatique du médicament qui est fonction du degré de fixation protéique.

On peut alors distinguer 2 situations :

- Lorsque le foie extrait fortement un médicament ($E_h > 0,7$), l'élimination métabolique est dite débit-dépendent. En effet E_h tend vers 1 alors $Cl_h = Q_h \times E_h = Q_h$. Tous les facteurs qui influenceront le débit hépatique (cf infra) modifieront donc l'élimination de ce médicament.
- Lorsque le foie extrait faiblement un médicament ($E_h < 0,3$), l'élimination dépend de la clairance métabolique (fraction libre du médicament et clairance intrinsèque)

Clairance biliaire

C'est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine princi-

palement les molécules de forte masse moléculaire. La sécrétion biliaire est le plus souvent active par le biais de transporteurs.

Facteurs influençant la clairance hépatique

- Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque ; Shunt porto-cave, repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil...)
- Modification de la clairance intrinsèque : Induction & Inhibition enzymatique (cf supra) ; polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire ; hypoxie ; âge
- Modification de la fraction libre : cf distribution
- Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extrahépatique

4.4.3.4 Clairance rénale

On a par définition $Cl_r = Q_r \times E_r$

Mais aussi :

Cl rénale = Cl filtration + Cl sécrétion - Cl réabsorption

Facteurs influençant la clairance rénale

- Modification du débit de filtration glomérulaire : Insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- Modification de la sécrétion tubulaire : Insuffisance rénale ; insuffisance cardiaque ; âge ; interaction médicamenteuse
- Modification de la réabsorption tubulaire : pH, débit fraction filtrée, âge
- Modification de la fraction libre : cf distribution

4.4.3.5 Calcul de la clairance

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

où F est la biodisponibilité

Remarque

Si l'on ne pondère pas par la fraction F , cela revient à surestimer la clairance ; à l'extrême si la molécule n'est que peu résorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, les concentrations sanguines seront très faibles, la surface sous la courbe tendra vers zéro et la clairance sera très élevée, donnant l'illusion d'une grande capacité d'élimination d'une dose de mé-

dicament alors qu'en fait ce médicament n'a jamais atteint la circulation.

La clairance rénale est aussi facilement calculable puisque l'on peut doser dans les urines la quantité de médicament éliminé.

Par contre, la clairance hépatique est difficile à quantifier (la clairance biliaire nécessiterait de réaliser des prélèvements biliaires, la clairance intrinsèque est difficile à mesurer...).

On peut alors la déduire en considérant :

Clairance totale = Clairance rénale + Clairance non rénale (= hépatique notamment)

4.4.4 Demi-vie d'un médicament

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la **demi-vie**. La $t_{1/2}$ correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Le facteur de proportionnalité, entre la dose administrée et la concentration plasmatique, est le **volume de distribution**. Une autre manière d'exprimer la même notion est de considérer la $t_{1/2}$ comme le temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose. Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e} \text{ et } K_e = \frac{\text{Log}(C_1/C_2)}{t_2 - t_1}$$

C_1 est la concentration au temps 1 et C_2 la concentration au temps 2.

L'élimination de la molécule inchangée ne peut se faire qu'à partir des organes d'élimination, en contact avec le sang ou le plasma. Comme par ailleurs la quantité de médicament dans le sang ou le plasma à tout moment dépend du volume de distribution, la vitesse de disparition du médicament dépendra à la fois de la clairance et du volume de distribution. D'où :

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

Pour une clairance élevée, les molécules à petit volume de distribution, donc à concentrations plasmatiques élevées, seront éliminées avec une demi-vie courte et réciproquement. La $t_{1/2}$ n'est ainsi qu'un résumé de deux paramètres physiologiques caractéristiques de chaque molécule, la clairance et le volume de distribution.

La demi-vie n'est donc pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.

Ainsi, des situations cliniques existent où la $t_{1/2}$ reste constante alors que l'élimination du médicament est altérée. Mais Cl et V_d ont varié de la même proportion dans le même sens (c'est le cas chez l'insuffisant rénal pour certains médicaments).

Les études pharmacocinétiques chez les malades qui n'utilisent que la demi-vie comme l'indicateur de l'élimination se trouvent parfois faussées car elles négligent le fait qu'une pathologie donnée puisse modifier la clairance et/ou le volume de distribution : si l'on est dans le cas où V_d et Cl sont diminués, tous les deux de la même proportion, la $t_{1/2}$ calculée selon l'équation restera inchangée mais les concentrations plasmatiques du médicament auront augmenté et ce de façon potentiellement importante. Les risques de toxicité peuvent augmenter en même temps.

En pratique, la $t_{1/2}$ intervient dans la réflexion pour établir le rythme posologique. Elle permet d'estimer le temps mis pour atteindre le **plateau d'équilibre** ($5t_{1/2}$ dans tous les cas) et la fluctuation de concentrations entre les prises. Lorsqu'un médicament est administré en chronique, le profil des concentrations dépendra du rapport entre la $t_{1/2}$ et l'intervalle entre les prises.

Facteurs intervenant dans la détermination du rythme posologique

- $t_{1/2}$
- Relation PK(concentrations) / PD (effet) : reliée ou non ?
- C_{max} / $C_{résiduelle}$: effet pic recherché ou non ? (ex : antibiotiques)
- Facteurs physiopathologiques influençant la PK
- Durée de traitement / Observance prévisible

Lorsque la dose administrée est totalement éliminée avant la dose suivante, le profil de concentrations sera une succession de pics identiques à une prise unique. Si au contraire, une prise médicamenteuse intervient alors que la dose précédente n'est pas éliminée, cette nouvelle dose vient s'ajouter au reste présent dans l'organisme : il y a accumulation jusqu'à l'obtention du plateau d'équilibre, en 4 à 5 $t_{1/2}$ instant où la quantité apportée par chaque prise compense la quantité éliminée entre deux prises. Plus l'intervalle entre deux administrations est petit en comparaison de la $t_{1/2}$, plus le reliquat auquel vient s'ajouter la nouvelle dose est grand et plus la molécule s'accumule dans l'organisme.

| |
|------------------------------------|
| 1 $t_{1/2}$ = 50 % dose éliminée |
| 2 $t_{1/2}$ = 75 % dose éliminée |
| 3 $t_{1/2}$ = 87.5 % dose éliminée |
| 3.3 $t_{1/2}$ = 90 % dose éliminée |
| 5 $t_{1/2}$ = 97 % dose éliminée |
| 7 $t_{1/2}$ = 99 % dose éliminée |

4.5 Influences physiologiques et physiopathologiques sur la pharmacocinétique des médicaments

Il est utile de préciser qu'en terme de pharmacocinétique les diverses pathologies ont des répercussions qui ne se limitent pas à l'organe atteint. Ainsi l'insuffisance cardiaque modifie le débit sanguin hépatique, lui-même impliqué dans le coefficient d'extraction hépatique des médicaments. L'insuffisance cardiaque modifie également la clairance rénale, le flux sanguin rénal ou la filtration

glomérulaire. Elle a en outre des répercussions sur la biodisponibilité des médicaments : le flux sanguin musculaire est diminué, entraînant une diminution de la résorption après injection intramusculaire. Il est de plus très vraisemblable que chez l'homme l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une diminution du flux sanguin mésentérique et intestinal. Chez l'animal (chien) par exemple, la vitesse de résorption de la digoxine est expérimentalement modifiée lors des changements de débit sanguin intestinal.

On distingue néanmoins 2 grandes pathologies modifiant la pharmacocinétique des médicaments :

l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a des conséquences cardiaques et métaboliques : il y a souvent diminution de la fixation aux protéines plasmatiques du fait de la modification de structure des protéines, l'hypoalbuminémie, la compétition avec les substances endogènes.

L'élimination urinaire diminue parallèlement à la filtration glomérulaire. Les médicaments fortement éliminés par la rein nécessiteront donc une adaptation posologique. Deux options sont alors possibles :

- diminuer la dose en conservant le rythme d'administration : cette méthode a pour effet de diminuer la concentration au pic mais d'augmenter la concentration résiduelle
- augmenter l'intervalle d'administration de la même dose

L'estimation de la clairance de la créatinine est le moyen le plus simple et le plus sûr d'estimer la fonction rénale.

Selon la formule de Cockcroft :

$$Cl \text{ créatinine} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kgs)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times \begin{matrix} 1.03 \text{ pour les femmes} \\ 1.24 \text{ pour les hommes} \end{matrix}$$

l'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique, même si elle est beaucoup plus difficile à quantifier que l'insuffisance rénale, reste assurément une des pathologies les plus importantes quant à la répercussion qu'elle peut avoir sur la pharmacocinétique d'un médicament. Néanmoins, les modifications induites sont plus complexes car :

- la sévérité de la maladie est difficile à appréhender et donc le niveau de la clairance intrinsèque
- il existe de nombreuses perturbations de la synthèse de protéines plasmatiques
- l'excrétion biliaire est difficilement quantifiable...

Enfin l'âge est un facteur important de modification de la pharmacocinétique des médicaments en modifiant l'excrétion rénale & hépatique.

Chapitre 5

Médicaments génériques

5.1 Définition et contexte

Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original.

La spécialité principale est celle qui a bénéficié d'une AMM et qui est ou a été commercialisée en France.

La firme productrice n'a aucun frais de recherche et de développement. De ce fait, le prix de remboursement du générique est inférieur à celui de la spécialité princeps, ce qui en fait son intérêt.

Le Code de la Santé publique définit le médicament générique comme : «...celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées...»

5.2 Principe de bioéquivalence

La définition du médicament générique stipule que la dose du principe actif doit être identique dans le médicament générique et le médicament référence. Ce sont donc l'ensemble des excipients et des procédés de fabrication qui diffèrent. Néanmoins ceux-ci peuvent fondamentalement modifier la pharmacocinétique du médicament (cf chapitre 4 page 63).

Il est donc fondamental de vérifier, par des études bien conduites que le **générique** est **BIOEQUIVALENT** à la référence.

Pour qu'un médicament **générique** soit considéré bioéquivalent à la spécialité de référence, il faut que les valeurs exprimant la quantité **et** la vitesse (SSC, Cmax, Tmax) de passage du principe actif au niveau systémique ne diffèrent pas de plus de 20 % c'est à dire [-10 % , +10 %]. Ceci représente numériquement un écart important, mais en général compatible avec les variations observées en médecine, en biologie.

La bioéquivalence peut se symboliser par :

| | Spécialité | Générique |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|
| Principe actif | référence | identique |
| Forme galénique | référence | similaire |
| Dose par unité de prise | référence | identique |
| Excipients | éventuellement différents | |
| F (SSC, Cmax, Tmax) | référence | similaire \pm 20 % |

5.3 Cadre légal

5.3.1 Acceptation et conséquences de l'appellation générique

Le statut de médicament générique est confié au Directeur de l'AFSSAPS. Une fois approuvé, le médicament est publié au journal officiel et inscrit sur le répertoire des spécialités génériques. Outre les informations concernant le dosage, la forme pharmaceutique et la spécialité de référence génériquée, ce répertoire contient les « excipients à effet notoire » que le générique contient. Ces excipients peuvent nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. Le médicament générique peut donc posséder des effets indésirables ou des précautions d'emploi qui lui sont propres.

5.3.2 Principes de substitution

L'inscription sur le répertoire ouvre le droit à la substitution et qui fixe les conditions de substitution. Depuis 1999, le pharmacien peut substituer c'est à dire délivrer une spécialité du même groupe générique. Lors de la substitution, le pharmacien doit tenir compte de la présence ou non d'excipients à effet notoire. En cas d'effet indésirable, sa responsabilité est engagée.

Sur raisons motivées contrôlées par l'assurance maladie, le médecin conserve un droit de veto à la substitution. Il stipule alors sur son ordonnance devant le nom de la spécialité visée : « non substituable ». En l'absence de cette mention, l'acceptation de substitution est présumée.

5.3.3 Identifier le médicament générique

Les médicaments génériques peuvent être dénommés de deux manières différentes.

- DCI + nom du laboratoire (ex : Allopurinol Bayer[®])
- Nom de fantaisie suivi de « Gé » (ex : Algoiced Gé = générique du Di-Antalvic[®])

La distinction entre les deux appellations est purement d'ordre économique : le premier type axe sur le nom d'un laboratoire, le deuxième type axe sur une promotion du médicament identique à celle d'un médicament original.

En conséquence, les praticiens se sont engagés à prescrire en utilisant la DCI et ne plus utiliser les noms de marque.

5.4 Exemple de génériques

L'allopurinol (DCI) a initialement été commercialisé par un laboratoire pharmaceutique (Glaxo-Wellcome) sous le nom de ZYLORIC[®]. Ce médicament se présente sous la forme de comprimés avec 3 dosages disponibles. Récemment, l'expiration du brevet est survenue. En 2003, on recense 9 médicaments génériques du ZYLORIC[®]. On peut les diviser en 4 catégories résumées dans le tableau suivant.

| | Voie | Forme | Excipients | Conditionnement (boite) | Fabricant |
|---|-------|----------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| Zyloric[®] | orale | comprimé | lactose | référence | Glaxo-Wellcome |
| Allopurinol Biogaran[®] | orale | comprimé | lactose | différent | Identique |
| Allopurinol Merck[®] | orale | comprimé | lactose | différent | Différent |
| Allopurinol EG[®] | orale | comprimé | Lactose + amidon de blé | différent | Différent |
| Allopurinol Bayer[®] | orale | capsule | Ricin, soja et sorbitol | différent | Différent |

Mais tous ces médicaments génériques sont bioéquivalents à la spécialité de référence (Zyloric[®]) et sont inscrits dans la liste des génériques de l'allopurinol (DCI).

Chapitre 6

Mécanisme d'action des médicaments.

Interactions médicaments - récepteurs.

Relations doses, concentration, récepteurs, effets

6.1 Mécanismes d'actions des médicaments

La compréhension des mécanismes d'action des médicaments va bien au-delà de l'amélioration de leurs modalités d'administration. Elle ouvre la voie de l'analyse et la compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause dans les différentes maladies.

Exemples :

| | |
|--|--------------------------|
| Inhibition de l'HMG CoA reductase | → hypocholestérolémiants |
| Blocage de la cyclo-oxygenase catabolisant l'acide arachidique | → Anti-inflammatoires |
| Blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K | → Anticoagulants |
| Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine | → Anti-hypertenseurs |

Anti-mitotiques

→ Chimiothérapies

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

→ Antidépresseurs

Comprendre les mécanismes d'action, c'est aussi mieux prévenir les effets indésirables, c'est enfin ouvrir les voies du développement des nouveaux médicaments. Les mécanismes d'action des médicaments sont multiples. En voici les principales catégories :

6.1.1 Type substitutif = Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme

- Défaut de synthèse : insuline chez le patient diabétique, dopamine (L dopa), facteurs antihémophiliques chez l'hémophile
- Défaut d'apport : vitamine D (rachitisme), vitamine B12 (anémie de Biermer).
- Défaut physiologique de synthèse : œstrogènes après la ménopause.

6.1.2 Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

Le blocage ou la stimulation de la synthèse ou de la dégradation d'une substance endogène sont fréquemment en jeu dans les mécanismes d'action des médicaments.

Exemples :

- Inhibition de la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I (= inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
- Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase (hydroxy methyl glytaryl Co-enzyme A reductase) qui assure la synthèse de l'acide mévalonique précurseur du cholestérol (= mécanisme d'action principal des statines).
- Inhibition des vitamines K réductases aboutissant au blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K (base du mécanisme d'action des anti-coagulants oraux).

6.1.3 Interaction avec les cibles des substances endogènes

Substance endogène → récepteur membranaire

Développement des agonistes et antagonistes

- Agonistes-antagonistes beta-adrénergiques
- Agonistes-antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques)
- Antagonistes des récepteurs H1 et H2 de l'histamine
- Morphiniques : agonistes des récepteurs aux enképhalines
- Curages : blocage de la transmission neuro-musculaire

6.1.4 Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique trans-membranaire

→ Anti-arythmiques de classe I, anesthésiques locaux (xylocaïne), bloqueurs des canaux calciques, potassiques, digitaliques (= inhibiteurs de l'ATPase membranaire Na K), inhibiteurs de la pompe à protons au niveau gastrique etc...

6.1.5 Interaction avec bactéries/virus parasites/champignons

Inhibition de synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie

→ Beta-lactamines, inhibition de synthèse de la paroi bactérienne,

→ quinine, chloroquine : inhibition du cycle de maturation du plasmodium falciparum

6.2 Les récepteurs des médicaments

Cibles des médicaments

- Membrane plasmique : très riche en cibles potentielles (récepteurs, canaux, transporteurs)
- Le cytosol : enzymes, organelles intra-cellulaires (membranes et canaux)
- Le noyau : cible des stéroïdes, des anti-mitotiques

6.2.1 Récepteurs couplés à des protéines G

- Monomériques
- Sept hélices trans-membranaires
- Protéines G = Trimériques

Assurent le couplage avec l'effecteur : ex = Adenyl cyclase, Phospholipase C, Phospholipase A2

6.2.2 Récepteurs-enzymes

Généralement monomériques avec une seule hélice transmembranaire

Ligands : protéines extra-cellulaires

La chaîne intracellulaire de la protéine réceptrice (récepteur) comporte un site enzymatique à activité guanylate cyclase, tyrosine kinase ou tyrosine-phosphatase.

Exemples :

— Récepteurs à insuline, récepteurs des facteurs de croissance, interleukines (tyrosine kinase :

phosphorylent des résidus tyrosyls appartenant au récepteur lui-même ou à diverses protéines intracellulaires)

- Récepteurs à l'ANF : guanylate cyclase GMPc
Activation de protéines kinases

6.2.3 Récepteurs canaux

Polymériques = Canaux ioniques dont les parties extra-cellulaires d'une ou plusieurs de leur sous unités lient sélectivement les médiateurs → variation de l'état d'ouverture du canal

Exemples :

- récepteurs nicotinique de l'acétylcholine
- récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine
- récepteurs de l'acide-aminobutyrique (récepteurs GABA-A)

6.2.4 Récepteurs de structures diverses

« famille des » Immunoglobulines / récepteurs des cytokines / récepteurs / lactines : récepteurs du NGF

6.3 Relations doses-concentrations / récepteurs / effets

Un ligand lorsqu'il se fixe sur un récepteur peut l'activer (induction de l'effet) ou au contraire le bloquer.

Lorsqu'il se fixe en le stimulant, on parle d'agoniste, lorsqu'il se fixe en le bloquant, on parle d'antagoniste.

La fixation d'un ligand sur son récepteur est par définition saturable, puisque limitée par le nombre des récepteurs sur lesquels il peut se fixer.

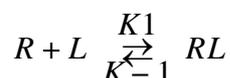
La fixation d'un agoniste sur un récepteur induit un effet spécifique de cette fixation. L'étude de cette action comporte deux aspects : la fixation sur le récepteur d'une part et l'induction de l'effet proprement dit d'autre part. L'interaction d'un ligand (et donc d'un médicament) avec son récepteur peut donc s'analyser d'une part en terme de caractéristiques de fixation sur le récepteur (relation ligand - récepteur) et d'autre part en terme de relation dose-effet (ou concentration - effet).

6.3.1 Etude des relations ligand - récepteur (Méthodes de liaison : Binding)

L'objectif principal en pratique de ces études de relations ligand-récepteur est la détermination de la capacité de fixation, appelée affinité, du ligand pour son récepteur. Elle est caractérisée par la concentration du ligand occupant 50 % des récepteurs (constante de dissociation : Kd) sur une préparation de membranes. La détermination du Kd va permettre de savoir avec quelle affinité un ligand va se fixer sur un type de récepteur. La comparaison des différentes affinités d'un ligand pour différents récepteurs va ainsi permettre de prédire le profil pharmacologique d'un nouveau ligand et de choisir en fonction de l'objectif fixé le ligand dont le profil d'affinité correspond à l'objectif fixé. C'est la base de la sélection des substances nouvellement synthétisées et du screening pharmacologique.

La constante de dissociation Kd peut être déterminée par deux types de méthodes d'étude de la liaison (binding) du ligand à son récepteur : les méthodes dites de saturation et les méthodes dites de déplacement.

Elles sont toutes les deux basées sur le fait que la fixation du ligand à son récepteur suit la loi d'action de masse :



L = ligand, R = récepteur libre, RL = complexe ligand- récepteur

k_1 = constance de vitesse d'association, k^{-1} = constance de vitesse de dissociation

A l'équilibre : selon la loi d'action de masse, les vitesses d'association et de dissociation sont égales :

$k_1 (L) (R) = (RL) \quad () = \text{concentrations}$

$$\frac{(L)(R)}{(RL)} = \frac{k^{-1}}{k_1} = Kd = \text{constance de dissociation}$$

Kd = concentration du ligand donnant une occupation de la moitié des récepteurs :

En effet dans ce cas $(R) = (RL) \quad (L) = Kd$

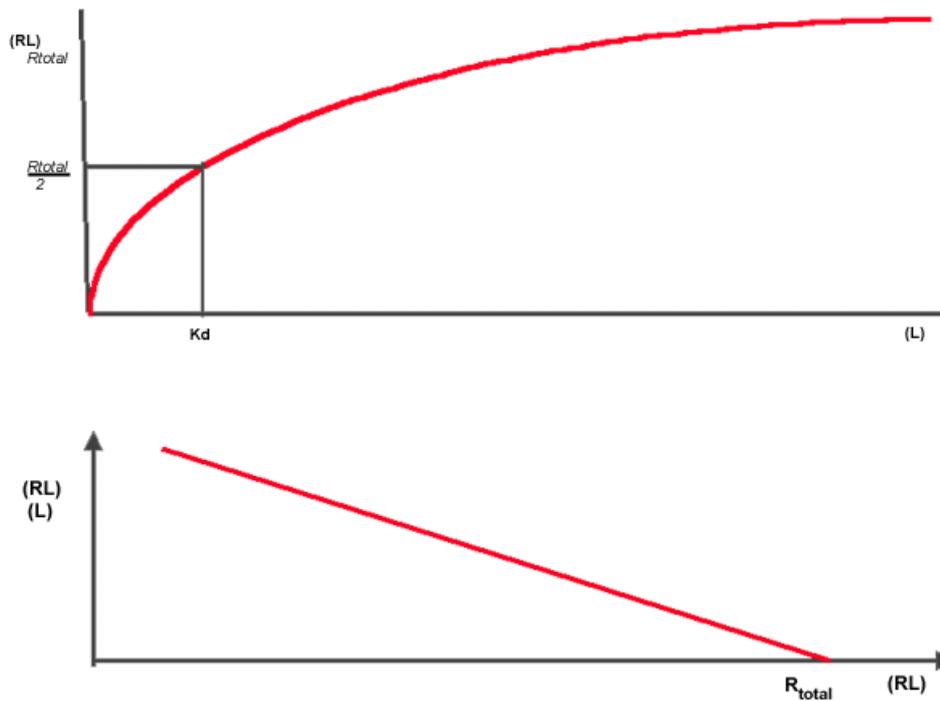
Méthodes de saturation

Elles sont utilisées lorsque l'on peut disposer du marquage radioactif du ligand à étudier. On ajoute à une préparation de membrane, une quantité croissante de ligand radioactif (L). On peut ainsi déterminer le Kd et le nombre de récepteurs de la préparation de membrane. Seulement (L) et (RL) peuvent être déterminés expérimentalement :

$$\frac{(L)(R)}{(RL)} = Kd \quad (1)$$

$$(R) = (R_{total}) - (RL) \Rightarrow$$

$$(RL) = \frac{(R_{total})(L)}{Kd + L} \quad (2)$$



$RL = B = \text{Bound} ; L = F = \text{Free} \Rightarrow$

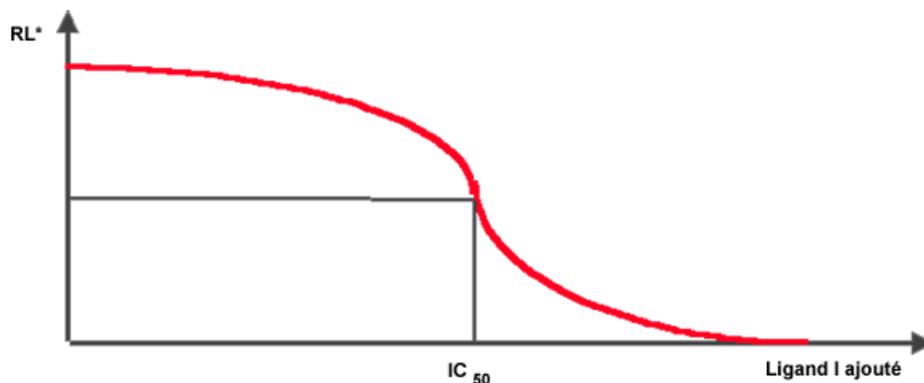
$$\frac{B}{F} = -\frac{1}{Kd}B + \frac{R_{total}}{Kd}$$

La deuxième **méthode** est dite **de déplacement**. On l'utilise beaucoup plus fréquemment que la précédente car la plupart du temps on ne dispose pas de marquage du nouveau ligand à étudier.

Quantité fixe de membrane

Ligand L* fixe

Ligand I ajouté



On utilise le déplacement d'un ligand connu marqué et ajouté au préalable sur une préparation de membrane contenant le récepteur à étudier. On détermine ainsi le Ki (constante de dissociation ob-

tenue par inhibition de la fixation d'un ligand) :

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{(L)}{Kd}}$$

Intérêt des méthodes de liaison et de détermination du Kd (ou Ki) :

- Un ligand (agoniste ou antagoniste) aura le même Kd (ou Ki) pour un type de récepteur quelle que soit sa localisation
On pourra comparer les affinités de ligands différents pour un même récepteur et réciproquement, on pourra comparer les affinités de récepteurs différents pour un même ligand. Ceci a permis la classification des ligands et des récepteurs. Un même ordre d'affinité (CE_{50} , Kd ou Ki) observé avec des agonistes différents est retrouvé pour un même type de récepteur sur des organes ou tissus différents

Intérêt pour le développement des médicaments → détection de nouveaux ligands (récepteurs connus ou nouveaux récepteurs) → sélectivité d'action

Etude de la fixation d'un nouveau ligand → prédiction du profil pharmacologique → sélection des substances en fonction d'un objectif donné

6.3.2 Etude de la relation dose (ou concentration) - effet des agonistes

Relation dose (ou concentration) effet : elle est de nature hyperbolique, (ou sigmoïde lorsque les concentrations ou les doses sont exprimées en coordonnées logarithmiques). Lorsque les doses (ou les concentrations au site d'action) sont infinies, on atteint l'effet maximal. La dose (ou la concentration) qui induit la moitié de l'effet maximal s'appelle la DE_{50} ou la CE_{50} .

Le modèle mathématique qui caractérise la relation dose (concentration) effet (E) est ainsi du type :
 $E = (\alpha E_{max} \times D) / (D + DE_{50})$ (figure 1)

L'**efficacité** d'une substance est caractérisé par l' E_{max} qu'elle induit. Le coefficient α caractérise l'activité intrinsèque de l'agoniste, c'est à dire sa capacité à entraîner le couplage du récepteur à son effecteur. Lorsque α est égal à 1, l'activité intrinsèque est maximale, on parle d'agoniste entier. Lorsqu' α est inférieur à 1, on parle d'agoniste partiel.

Plus grand sera l'effet maximal, plus efficace sera la substance. Ainsi, sur la figure 2, le médicament B est il moins efficace que le médicament A.

La DE_{50} ou la CE_{50} caractérisent la **puissance** d'une substance. Plus elle est faible, plus la puissance de la substance est grande. Ainsi, sur la figure 2, les substances C et D sont moins puissantes que les substances A et B.

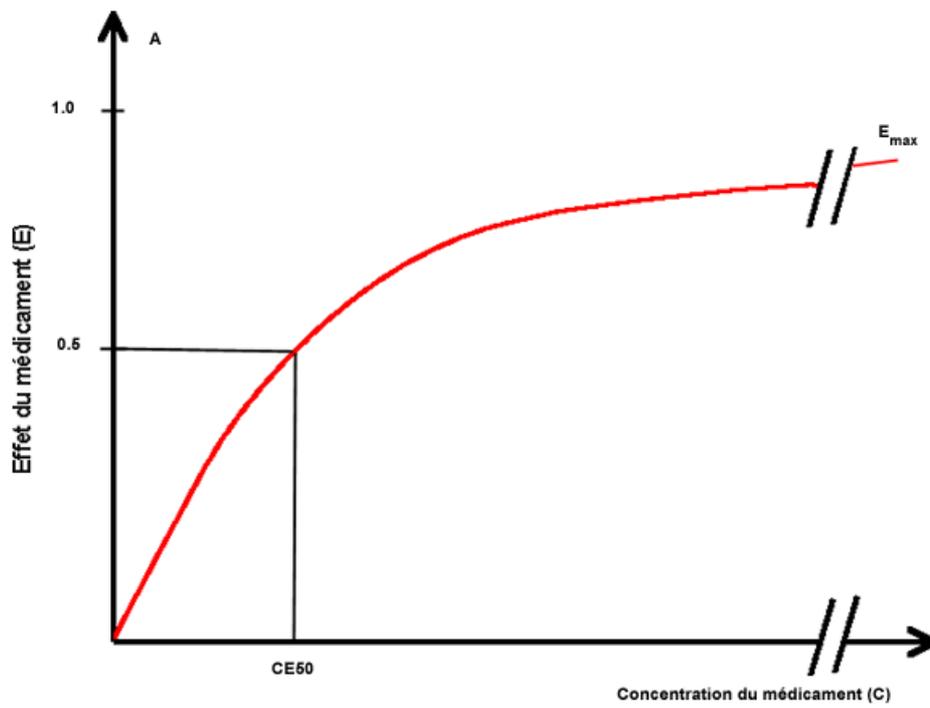


Figure 1

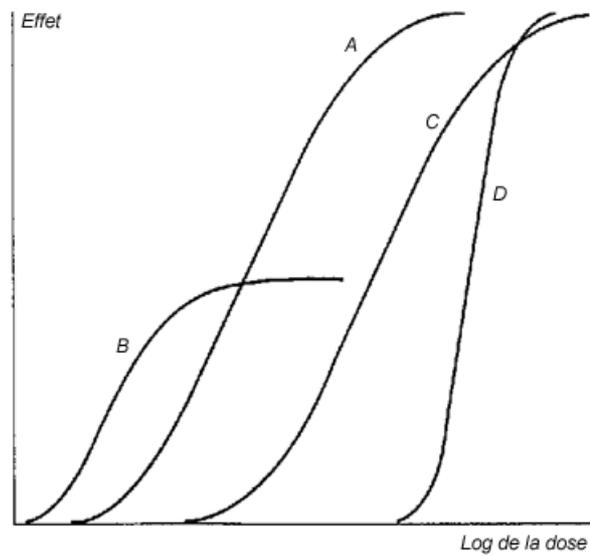


Figure 2

6.3.2.1 Caractérisation et comparaison des agonistes

1. Comparaison des CE50 et Emax pour un type d'effet observé sur une préparation donnée
2. Comparaison des Kd (ou des Ki) : dépend du type de récepteur

Un agoniste aura le même Kd pour un même récepteur quel que soit le tissu

Pour un même récepteur, la CE50 d'un agoniste pour l'effet correspondant est inférieure ou égale au Kd de l'agoniste pour le récepteur (amplification de la réponse)

La fixation d'un ligand sur un même récepteur mais sur des tissus différents pourra induire des différents car le couplage récepteur - effecteur peut être différent.

Un agoniste a des Kd différents vis à vis de récepteurs différents et des CE50 différentes pour les effets correspondants. Ainsi, un agoniste aura-t-il des effets différents en fonction des doses (ou concentrations) car son affinité pour les différents récepteurs sur lesquels il est susceptible de se fixer varie d'un récepteur à l'autre. Ainsi, certains effets bénéfiques pourront s'observer dans un intervalle donné de doses alors que d'autres effets qui pourront être indésirables s'observeront à des doses ou concentrations différentes. De l'affinité dépend ainsi la sélectivité d'action d'un agoniste (ou d'un antagoniste d'ailleurs).

6.3.2.2 Notion de sélectivité

Une substance est dite sélective pour un récepteur :

- si elle présente une affinité plus élevée pour le récepteur en question par rapport à d'autres récepteurs (plus faible Kd)
- Si elle induit un effet donné (secondaire à la stimulation du récepteur) à une dose (ou une concentration) plus faible que les autres effets engendrés par cette même substance par la stimulation d'autres récepteurs

Remarques :

- * La sélectivité est relative
- * Une substance peut se fixer à plusieurs récepteurs

6.3.3 Etudes des antagonistes : caractérisation de la relation antagoniste - récepteurs - effet

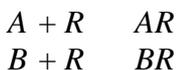
6.3.3.1 Définitions et propriétés

1. Un antagoniste est une substance qui bloque le récepteur en se fixant soit au niveau du site d'action de la substance endogène (compétitif), soit au niveau d'un site différent (non compétitif)
2. Un antagoniste déplace parallèlement vers la droite la relation dose effet d'un agoniste (c'est l'effet d'un antagoniste)

6.3.3.2 Analyse d'un antagonisme compétitif

Principe de base : pour un même niveau d'effet de l'agoniste sur un tissu considéré, obtenu à des concentrations différents (en présence de l'antagoniste), comprend un même pourcentage d'occupation des récepteurs. Avec ce principe, on peut déterminer le Kd d'un antagoniste en utilisant les courbes de déplacement des effets d'un agoniste. On utilise pour cela l'équation dite de Cheng et Pruschoff obtenue de la manière suivante :

Détermination de la puissance d'un antagoniste



$$\begin{array}{c} R_{total} = R + AR + BR \\ \downarrow \\ \frac{(AR)}{(R_{total})} = \frac{(A)}{(A) + Kd \left(1 + \frac{B}{Kd}\right)} = \frac{\text{Proportion de récepteurs occupés par A en présence B}}{B} \\ \downarrow \quad \downarrow \\ \text{agoniste} \quad \text{antagoniste} \end{array}$$

→ Connaissance du kd de l'antagoniste

↓
Connaissance de la puissance de l'antagoniste
(absence d'effet propre = pas de CE_{50})

$$\begin{array}{c} \frac{(AR)}{(R_{total})} = \frac{A}{(A) + Kd \left(1 + \frac{B}{Kd}\right)} \\ \downarrow \quad \downarrow \\ \text{agoniste} \quad \text{antagoniste} \\ \text{les \% occupations sont égaux pour un même effet de A} \\ \frac{AR}{R_{total}} = \frac{A'}{(A') + Kd \left(1 + \frac{B}{Kd}\right)} \\ \frac{A'}{A} = \frac{B}{Kd} + 1 \quad (\text{antagoniste}) \\ \log \left(\frac{A'}{A} - 1 \right) = \log B - \log Kd \quad (\text{antagoniste}) \end{array}$$

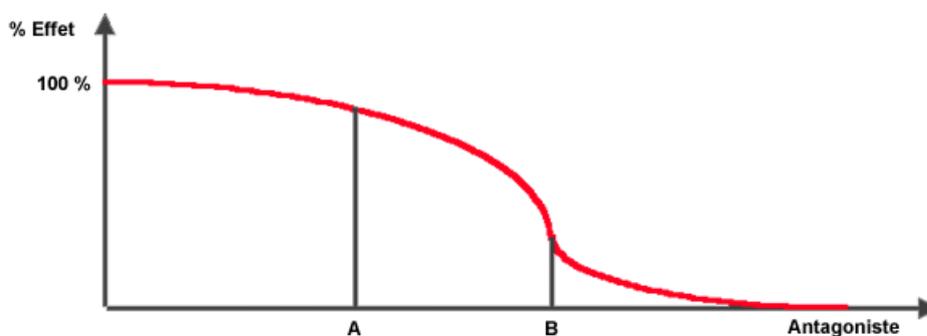
Cette dernière équation est connue sous le nom d'équation de Cheng et Pruschoff.

A est la concentration de l'agoniste qui en l'absence d'antagoniste donne un effet d'un pourcentage

donné de l'effet maximal. A' est la concentration de l'agoniste qui induit le même effet mais en présence de l'antagoniste. La répétition des courbes concentration effet de l'agoniste en présence de différentes concentrations de l'antagoniste permet d'obtenir plusieurs points de la relation entre $\log(A'/A - 1)$ et $\log B - \log Kd$. Cette relation est linéaire de pente 1 lorsque l'antagonisme est compétitif. A partir des points expérimentaux on peut déduire une droite de régression linéaire. L'intersection de cette droite avec l'origine permet de calculer le Kd : à ce point, $\log B = \log Kd$. Ce point correspond à $A'/A = 2$, c'est-à-dire à la concentration d'antagoniste qui rend nécessaire le doublement de la dose d'agoniste pour retrouver le même effet. Le cologarithme de cette concentration (qui est celle du Kd) est appelée le pA_2 de l'antagoniste. Il caractérise la puissance de l'antagoniste.

On utilise le pA_2 pour comparer la puissance des antagonistes entre eux, sur une préparation donnée.

La détermination du pA_2 suppose que l'on puisse obtenir l'effet maximal de l'agoniste, ce qui n'est généralement pas le cas *in vivo* et *a fortiori* chez l'homme. Pour comparer la puissance des antagonistes entre eux, on utilise alors la détermination de la CI_{50} (ou DI_{50}), concentration qui va inhiber de 50 % l'amplitude de l'effet d'un agoniste administré à une dose donnée (non maximale).



A = 20 % inhibition de l'effet d'une dose donnée de l'agoniste en présence d'une concentration A_1 de l'antagoniste

B = 80 % inhibition (dose A_2 de l'antagoniste)

Remarques :

- Pour un antagoniste on ne peut donc pas déterminer de CE_{50} mais pA_2 (Kd)
- On ne peut déterminer une CI_{50} pour un effet donné

Généralement $CI_{50} > Kd$ (ou pA_2), car il est nécessaire d'occuper un pourcentage important de récepteurs pour bloquer l'effet induit par l'agoniste. C'est l'inverse pour les agonistes pour lesquels le Kd est généralement supérieur à la CE_{50} .

6.3.4 Relations dose / effet / temps ; notion de marge thérapeutique

Efficacité = concentrations efficaces au site d'action intervalle de plus ou moins grande amplitude

* Limite inférieure = inefficacité

* Limite supérieure = effet maximal atteint ou non en fonction des effets indésirables

Augmentation de dose → augmentation d'effet et de sa durée → augmentation de durée proportionnelle à la demi-vie d'élimination

A chaque fois que l'on double la dose du traitement administré, l'effet se prolonge d'une durée équivalente à la demi-vie plasmatique du médicament

Marge thérapeutique

Intègre deux éléments :

- la dose induisant les effets indésirables (EI)
- la dose induisant les effets thérapeutiques (ET)

Marge thérapeutique = dose EI / dose ET

Marge thérapeutique grande = 10

Marge thérapeutique faible = 2

Exemples : anticoagulants, digitaliques, lithium, théophylline, aminosides

Nécessité d'ajustements rigoureux de la dose

→ Surveillance du traitement, dosages sanguins du médicament, détection des sujets à risque, métaboliseurs lents, insuffisants rénaux, hépatiques

Modulation dans le temps de l'effet des médicaments. Mécanismes d'adaptation à l'administration chronique des médicaments

L'administration d'un médicament dans l'organisme induit une perturbation de celui-ci.

L'organisme va s'adapter en mettant en jeu un certain nombre de processus de contre-régulations qui vont tendre à réduire l'effet des médicaments au cours du temps.

Plusieurs mécanismes régulateurs peuvent être en jeu :

- Au niveau de l'organisme entier : régulations neuro-hormonales
- Au niveau des récepteurs : phénomènes de désensibilisation ou d'hypersensibilisation

a. Désensibilisation

Atténuation de la réponse induite par un agoniste : « down regulation »

* diminution du nombre de récepteurs

* découpage fonctionnel entre le récepteur et l'effecteur

désensibilisation homologue = induite par un l'agoniste

désensibilisation hétérologue = induite par un agoniste d'un autre récepteur

b. Hypersensibilisation « up regulation » induite par le traitement chronique par un antagoniste

- augmentation du nombre de récepteurs
- phénomènes possibles de rebond à l'arrêt du traitement

Chapitre 7

La iatrogénie induite par le médicament

7.1 Réflexion sur la pathologie induite par les médicaments

Tout geste médical sans exception comporte des risques : la réalisation d'un examen, l'annonce de ses résultats justes, l'hospitalisation, les gestes thérapeutiques, y compris l'utilisation de médicaments etc... ; c'est pourquoi toute décision médicale se prend après avoir pesé les bénéfices espérés et risques possibles (le rapport bénéfice/risques).

On estime, en France, que le médicament est à l'origine de 2 à 4 % des hospitalisations, ce qui est loin d'être négligeable. Une part de cela est **inévitabile**. En effet, il existe des médicaments à marge thérapeutique étroite, qui auront un effet indésirable grave dans un pourcentage X des situations, même utilisés dans leurs meilleures indications, avec une surveillance aussi bien faite qu'on sait le faire. Tout médicament peut, indépendamment de ses activités pharmacologiques, induire très occasionnellement une réaction d'hypersensibilité, dont certaines formes sont graves.

Une part des effets indésirables reste incompressible, même si une bonne surveillance peut permettre d'en limiter la durée et/ou la gravité.

Mais une autre part de la iatrogénèse observée est **évitable** et résulte d'oublis ou d'erreurs. L'erreur est inhérente à toute activité humaine, y compris médicale ou para médicale et il est illusoire de dire que le médecin ne peut et ne doit pas en faire. Il est plus efficace de se dire qu'on doit prendre en compte cette possibilité, et tout mettre en œuvre pour la minimiser ou en minimiser les conséquences.

C'est pourquoi il faut que les médecins connaissent bien leurs outils médicamenteux, leurs risques et les moyens de les éviter. Mais aussi les limites de la fiabilité : de ses correspondants, des examens qu'il demande, des résultats qu'il reçoit, de ce que lui dit la personne qui le consulte, quand il lui demande dans quelle mesure elle peut prendre les médicaments prescrits, et faire pratiquer les examens demandé ; etc. Enfin, il devrait être reconnaissant au pharmacien de contrôler ses prescriptions.

7.2 Mécanisme de survenue

Les effets indésirables se produisent à travers trois, voire quatre mécanismes :

7.2.1 Nocebo

Lors des essais cliniques, un groupe de comparaison peut recevoir, un médicament ne contenant pas de principe actif, habituellement identique dans sa présentation au médicament étudié, qu'on appelle le placebo. Si un effet indésirable est observé chez quelqu'un qui prend le placebo, il s'agira soit d'un événement intercurrent, tout à fait indépendant de la situation, soit d'un événement qui survient du fait de l'interaction entre le malade et le médecin, effet psychogène. Cette interaction entre le médecin et le malade a bien entendu lieu tout autant autour d'un comprimé qui contient un principe actif.

C'est pourquoi chaque fois qu'un effet (non désiré ou désiré) est observé après la prise de médicaments par un individu, on ne sait pas si on observe un effet lié à la molécule active ou un effet placebo / nocebo. C'est de là que découle de nécessité d'essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets.

7.2.2 Toxique

Lié à la dose et/ou à la durée (et qui surviendrait chez tous les malades si on augmentait suffisamment la dose) favorisé par un éventuel surdosage, relatif le plus souvent, ou absolu.

Certains effets indésirables ne sont qu'une exagération de l'effet recherché. Ainsi, un médicament hypoglycémiant prescrit pour diminuer des hyperglycémies peut induire des hypoglycémies, avec leurs séquelles neurologiques parfois irréversibles, un médicament anticoagulant peut induire des hémorragies dans des organes variés (tube digestif, système nerveux central) etc.

D'autres sont indirectement liés à l'effet recherché du fait de la présence, au niveaux d'organes multiples, de sites d'action semblables à celui qu'on vise, et se produisent du fait d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes : ainsi, un bloqueur adrénergique alpha prescrit pour agir sur le sphincter de la vessie va, au moins occasionnellement, agir sur les vaisseaux et diminuer la tension artérielle ; un médicament prescrit pour obtenir un effet cholinomimétique central induira non rarement une hyper salorhée ; etc.

D'autres effets indésirables sont la manifestation d'un effet du médicament qui n'a rien à voir avec l'effet utile, recherché ; si cette autre propriété induit un effet gênant, le médicament ne sera mis sur le marché que si on a jugé que sa fréquence et sa gravité sont acceptables, compte tenu du bénéfice apporté.

Ce qui supposera souvent que l'apparition de ce risque ne se produit, chez la plupart des sujets, qu'à des doses plus élevées que les doses thérapeutiques habituelles, mais que, si on augmentait les doses indéfiniment, il apparaîtrait chez tous les sujets. Si les doses à risque sont très proche des doses thérapeutiques chez la plupart des sujets, on parlera alors de médicament à marge thérapeutique étroite.

7.2.3 Idiosyncrasique

C'est-à-dire qu'il ne survient que chez des gens qui présentent une particularité, qui s'avère souvent, génétique, mais, chez ces sujets particuliers, il s'agit en général d'effets dose-dépendants.

7.2.4 Immuno-allergique

Survenant après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'un nième contact, et témoignant d'une tentative de protection de l'organisme contre une substance qui lui étrangère ou contre une structure de l'organisme sur laquelle s'est fixé le médicament.

Ces réactions immunitaires relèvent de mécanismes intimes variés, et on ne peut pas en prévoir l'existence par l'expérimentation animale, ni prévoir chez quels sujets (hormis ceux qui l'ont déjà présenté une fois) particuliers ils se développeront, certains sujets se sensibilisant, d'autres non.

Leurs manifestations sont souvent cutané-muqueuses (urticaire, angioedème, éruptions variées) mais aussi bronchiques ou vasculaires (hypotension, choc), hépatiques, rénales, hématologique (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc...). La seule prévention possible passe par l'interrogatoire sur le passé médicamenteux.

7.2.5 La gravité d'un effet indésirable, selon le contexte

La *gravité* d'un effet indésirable peut-être extrêmement variable : sans aucune gravité, la rougeur cutanée, un léger ralentissement cardiaque, ou très grave, décollement cutané, aplasie médullaire, cécité ou surdité irréversibles, malformations, cancer ou même décès.

Elle dépend pour une bonne part aussi du sujet et de l'environnement ; ainsi, prolonger le séjour à l'hôpital de quelqu'un, c'est prendre un risque de surinfection pour quiconque, plus important pour un sujet immunodéprimé que pour un sujet ayant de bonnes défenses immunitaires ; entraîner une confusion de durée brève ou une chute risque d'avoir des conséquences déstabilisatrices graves (entrée en institution) pour une personne très âgée, et mineure chez une autre, plus jeune.

Il existe des formes plus ou moins *sévères* de chaque effet indésirable ; exemple : une neutropénie peut-être mineure (entre 3000 1500 globules blancs neutrophiles) ou sévère (moins de 500 neutrophiles) et comportant alors un risque important de surinfection.

Lorsqu'on donne des chiffres de fréquence, il est évidemment très important de définir exactement ce dont on parle, sinon, ces chiffres n'ont aucun sens.

7.3 La prévention des effets indésirables

7.3.1 Le choix du traitement

Dans la plupart des situations médicales, le médicament n'est qu'un outil thérapeutique parmi d'autres, et en matière de médicaments, il y a habituellement plusieurs possibilités parmi lesquelles il faut faire un choix.

Un des éléments du choix est l'efficacité optimale, mais l'autre est la sécurité.

Si ce qu'on veut traiter n'est ni grave ni trop évolutif, on peut préférer un traitement dont l'efficacité est modérée, mais la sécurité très bonne. À l'inverse, dans certaines situations où il existe un risque vital, on peut être amené à choisir un médicament très efficace alors même qu'on sait que, par ailleurs, il présente des risques importants.

Pour un malade donné, selon ses *caractéristiques particulières*, certains risques peuvent être considérés comme plus ou moins gênants : ainsi, il n'est pas gênant de prescrire un médicament tératogène à un homme... Certains sujets peuvent considérer les nausées comme un ennui mineur, d'autres comme un inconfort insupportable... Dans la mesure où tout médicament présente des effets multiples, dont certains sont indésirables, il faut peser avec le sujet qui doit être traité, les inconvénients respectifs des diverses éventualités.

Enfin, la connaissance d'*antécédent allergique* à certains médicaments, ou d'une réaction *indésirable d'autre mécanisme* peut-être un élément important pour orienter un choix entre plusieurs traitements possibles. Il faut donc avant toute prescription, toujours demander au malade s'il a déjà pris ce médicament ou un médicament du même genre et comment il l'a toléré. Il sera important de recueillir des éléments les plus *précis* possibles, afin de ne pas passer à côté d'un antécédent pertinent, et de ne pas non plus limiter abusivement les possibilités thérapeutiques.

7.3.2 Le choix de la dose

7.3.2.1 La première dose

L'introduction d'un traitement peut, induire l'apparition de contre régulations, qui à la longue, limiteront l'effet ; ceci explique pourquoi l'effet des toutes premières doses de certains médicaments est beaucoup plus importante que l'effet de ces mêmes doses utilisées de façon prolongée : les contre régulations ne sont pas encore en place. C'est ce qu'on appelle « l'effet de première dose ». Ainsi peut-on comprendre que certains médicaments anti-hypertenseurs doivent être utilisés, en particulier chez les personnes âgées dont les artères craignent les « à coup » plus que les autres, à dose progressivement croissantes. Il en est de même de certains psychotropes.

Cette stratégie devra être utilisée quand c'est possible. Mais lorsque l'effet recherché doit être obtenu rapidement, ou quand l'utilisation de doses faibles est inacceptable, ce n'est pas applicable. Par exemple, augmenter petit à petit les doses d'un antibiotique risquerait de sélectionner ceux des germes les plus résistants à cet antibiotique ce qui serait particulièrement nocif pour le malade et pour la collectivité.

7.3.2.2 La dose habituelle

Il existe pour la plupart des médicaments des doses moyennes à utiliser dans chaque indication ; elles ont été testées dans des essais cliniques, et on connaît leurs effets. Cependant, dans certains cas, cette dose doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids du sujet, et de la qualité de ses émonctoires (fonctions hépatique et rénale).

En outre, lorsqu'il existe plusieurs traitements pris simultanément, il peut exister des interactions (souvent prévisibles) entre ceux-ci, conduisant un des médicaments à être moins éliminées que d'habitude, donc à être en surdosage (relatif), à moins de baisser d'emblée les quantités administrées.

7.3.3 La détection précoce des effets indésirables

Beaucoup d'effets indésirables médicamenteux s'aggravent si le traitement n'est pas interrompu. Ainsi, une neutropénie deviendra une agranulocytose, avec ses risques infectieux. Ou bien, une atteinte rénale mineure et réversible deviendra une atteinte rénale majeure et irréversible. Ou bien on passera de petites hémorragies gingivales à des saignements mettant la vie en danger.

Il est donc important que le médecin prescrive les examens utiles à cette détection, que le malade ait compris pourquoi il faut les faire, et qu'il ait la possibilité de les faire faire, enfin, que les résultats de l'examen soient lus et interprétés rapidement par le médecin ou par toute autre personne compétente (le malade lui-même s'il est bien formé).

Réflexion :

dans une nouvelle classe de médicaments, le second présente toujours ou presque, lors des essais cliniques avant la mise sur le marché, une bonne partie des effets indésirables du premier, mais ces effets sont moins graves. À chaque fois il faut réfléchir à la raison de ce qu'on observe : le second a-t-il été surveillé mieux que le premier ? Avait-on prévu d'arrêter le traitement dès les premiers signes de certains effets, attendu ? Ou bien le second est-il réellement moins toxique ?

7.3.4 Les modalités de l'arrêt du traitement

Pour un assez grand nombre de médicaments, dont l'introduction dans l'organisme suscite la mise en place de contre régulations, l'arrêt brutal de l'exposition démasque parfois la présence résiduelle de ces contre régulations, qui peuvent persister au-delà de la présence du médicament dans l'organisme.

Ainsi, la présence de certains médicaments anxiolytiques (et antiépileptiques) mettent en route des régulations au niveau de certains récepteurs ; au moment où l'exposition à ces médicaments cesse brutalement, on peut voir apparaître des crises convulsives. De même, l'arrêt de divers anti-hypertenseurs peut se manifester par l'apparition de crise hypertensive (qui n'existaient pas à l'instauration du traitement).

7.3.5 Le suivi ou l'observance du traitement

Personne ne prend les médicaments qu'on lui prescrit exactement comme c'est écrit sur la prescription. Aussi, si le prescripteur sait exactement ce que le malade doit faire, il est important qu'il demande au malade s'il a pu prendre régulièrement son traitement et sinon, ce qu'il a pu faire. Et le cas échéant, comment il pourrait l'aider à être plus près de ce qu'il faudrait faire.

Si on se souvient que des traitements prescrits par les médecins (avec beaucoup d'assurance) se sont finalement révélés nocifs lorsque des études appropriées ont été conduites, on devient moins souvent catégorique sur ce que le malade doit faire, et on observe de plus près ce qu'il fait de ses médicaments, en cherchant pourquoi il le fait.

Mais il est bien démontré (par exemple) que lorsque les immunosuppresseurs sont bien pris, les rejets de greffe sont beaucoup moins fréquents. Il est donc essentiel d'obtenir du sujet greffé qu'il prenne ses immunosuppresseurs de façon quasi obsessionnelle. Il a aussi été montré que l'arrêt brutal (oubli de fin de semaine, de voyage etc.) d'un traitement bêta-bloqueur fait courir un risque de crise hypertensive, ou d'infarctus chez des sujets prédisposés ; il faut donc demander aux sujets qui sont traités comment ils prennent leur traitement.

7.4 Prescrire ce qu'on connaît, et savoir comment se renseigner

Un médecin doit bien connaître le maniement de ce qu'il prescrit, mais il lui faut aussi savoir s'informer sur les médicaments qui sont prescrits à « ses » malades.

Tenir ses connaissances à jour, et savoir où et comment s'informer font partie du savoir-faire absolument indispensable à tout prescripteur.

7.4.1 Les limites des connaissances, dans le domaine du risque

Lorsqu'il est mis sur le marché, un médicament aura été administré à quelques milliers de malades. Certains l'auront reçu quelques jours, d'autres quelques semaines, d'autres enfin quelques mois. Certains l'auront reçu à dose faible, d'autres à dose plus forte. Parmi ces sujets, on trouvera des hommes, des femmes, probablement pas de femmes enceintes, très peu d'enfants, assez peu de sujets âgés, assez peu de sujets cumulant plusieurs maladies et traités par de très nombreux médicaments, en résumé, assez peu de sujets dans chacun des sous-groupes qui pourraient vous venir à l'idée.

Aussi, il ne faut pas être surpris si, dans les mois et années qui suivent la commercialisation d'une nouvelle molécule, on découvre, par exemple, qu'elle aggrave le glaucome, qu'elle induit des impuissances ou une anorgasmie, que chez certains sujets génétiquement prédisposés, elle induit des anémies hémolytiques, etc.

Lors de la mise sur le marché, on peut estimer qu'on connaît les risques médicamenteux dont la fréquence dépasse environ 1 % en population générale.

Après la mise sur le marché, il se peut donc qu'on détecte encore des risques médicamenteux ayant une fréquence de 1 % ou plus, dans certains sous-groupe particuliers, ou des risques de fréquence moindre, en population générale. S'ils sont graves, c'est-à-dire s'ils peuvent laisser des séquelles, entraîner une hospitalisation, voire un décès, il est important qu'on les repère rapidement.

Pour ce qui est des fréquences, on connaît la fréquence des effets observés pendant les premiers essais, sur des malades particuliers, dans des conditions d'observations et de prise particulière, et occasionnellement, si de grandes études ont été faites, expérimentales ou épidémiologiques, on disposera d'autres chiffres, si ces études ont recueilli les effets indésirables, ce qui est loin d'être la règle.

C'est dire si on est loin de connaître la fréquence attendue d'un risque pour une population précise quelconque, par exemple les femmes de plus de soixante ans qui prennent une hormonothérapie, les jeunes sportifs qui absorbent de grandes quantités de caféine ou les hommes hypertendus.

Notons que en terme décisionnel, l'estimation personnelle d'un risque dépend certes en partie de sa fréquence, mais aussi de l'idée qu'on s'en fait et de l'estimation du bénéfice qu'on en attend ; certains trouveront tout à fait inacceptable de prendre un médicaments qui peut induire de l'acné, d'autres non ; ou un médicament qui ralentit un peu le fonctionnement intellectuel. Peu de gens accepteraient de prendre au long cours un médicament psychotrope qui présente des risques à long terme cardio-vasculaires et cancérigènes, induisant une mortalité globale supérieure à 10 % ; mais beaucoup de gens fument !

7.4.2 Contribuer à l'amélioration des connaissances : la pharmacovigilance

Le repérage des nouveaux effets indésirables ou de facteurs de risques d'effets déjà connus ne peut se faire de façon précoce que si tous les prescripteurs, et tous les observateurs potentiels acceptent de transmettre à une structure centralisatrice leurs observations de suspicion d'effets indésirables. Ce réseau centralisateur est le système de pharmacovigilance. Tous les pays qui en ont les moyens ont mis un tel système sur pied. En France, entre l'observateur et l'unité centralisatrice liée au Ministère de la Santé, on a institué une trentaine de structures régionales, fonctionnant en réseau, comprenant des consultants spécialistes dans le domaine du médicament et qui peuvent être appelés par les médecins, pharmaciens, infirmières, sage-femme, dentistes, etc. pour discuter d'un problème médicamenteux qui se pose à propos d'un malade. Parmi les problèmes difficile à résoudre, on trouve bon nombre de suspicions d'effets indésirables, que ces structures vont enregistrer et transmettre.

Si la même suspicion est transmise plusieurs fois à propos du même médicament, et s'il ne s'agit pas de la survenue d'un événement très banal chez des sujets exposés à un médicament très utilisé, ces suspicions constitueront un signal.

À partir de là on pourra décider de mener des enquêtes focalisées, ou des études épidémiologiques bien construites. En effet, on sait que mener des études épidémiologiques tous azimuts ne sert à rien. En l'absence de signal, on ne sait vraiment pas dans quelle direction il faut regarder.

Signaler *une erreur* est difficile, mais tout aussi important, car si dire je me suis / il s'est trompé ne permet pas de progresser vers une prévention collective, dire « je n'ai pas vu la nouvelle pré-

caution d'emploi / posologie / compris la mention / etc. » signifie peut-être que l'ensemble des médecins / spécialistes / infirmières n'a pas été correctement averti, et qu'il est urgent de le faire...

7.4.3 Le repérage et le diagnostic d'un effet indésirable, l'imputabilité

Lorsqu'un effet indésirable se produit chez un sujet qui prend un médicament, il peut s'agir d'une coïncidence entre un événement médical intercurrent survenant par hasard à ce moment-là, - ou pas par hasard (effets nocebo) -, ou d'une manifestation liée à la présence du médicament.

La réflexion sur le rôle causal (l'imputabilité) du médicament se construit autour d'éléments chronologiques d'une part, et de l'analyse de l'ensemble des causes possibles et de leur probabilité d'autre part. Dans un second temps, et ceci étant fait, on prend en compte la probabilité a priori qu'un tel événement survienne en cas d'exposition à ce médicament, probabilité qu'on estime à partir des études antérieures, c'est-à-dire à partir de la bibliographie.

L'*analyse chronologique* consiste tout simplement à s'assurer que les premiers signes de la pathologie qu'on observe sont bien survenus après le début du traitement, et non avant. Puis à regarder si la régression survient de façon parallèle à l'arrêt du médicament, ce qui sera un argument de poids en faveur d'une relation de causalité ; ce n'est pas la preuve certaine, sauf si la régression spontanée d'une telle pathologie est très inhabituelle.

On aimerait disposer de signe particulier, cliniques ou biologiques, qui signerait l'étiologie médicamenteuse. Malheureusement, de tels signes n'existent pas.

Ainsi, devant tout événement médical qu'on soupçonne d'être un effet indésirable médicamenteux, si on veut faire la preuve du rôle du médicament, il faudra faire la preuve que *la majorité des autres causes possibles est écartée*.

7.5 Les effets les plus fréquemment observés actuellement

Les effets qui amènent le plus souvent à l'hôpital (les seuls pour lesquels on a des chiffres récents français) sont :

- les hémorragies sous anticoagulants, car obtenir un effet stable et une surveillance correcte avec de tels médicaments, médicaments pour lesquels la variabilité individuelle est importante, et les interactions nombreuses, n'est pas facile.
- les atteintes digestives (souvent hémorragiques) liées aux AINS. Une bonne partie de ces effets serait évitable, si les traitements n'étaient pas continués « à vie » par des sujets âgés (avec l'aide de leur médecins et de leurs pharmaciens), alors qu'il est clair qu'ils sont certainement efficaces sur les douleurs lors des poussées d'arthrose mais qu'il n'est pas du tout démontré qu'ils soient utiles entre ces poussées, ou en tous cas plus utile que des antalgiques ayant moins de risques...

7.6 Les interactions médicamenteuses

Elles ne conduisent pas nécessairement à un risque ; elles peuvent être utilisées pour augmenter un effet bénéfique, ou diminuer un effet indésirable. Exemples : DOPA + inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (cf antiparkinsoniens) ; association d'antibiotiques pour empêcher l'apparition de germes mutants résistants...

Mais les interactions font partie des causes possibles d'effets indésirables.

Deux mécanismes sous-jacents

- pharmacodynamiques : ajout d'effets aboutissant à un effet visible ou trop important
- pharmacocinétiques : modification du devenir dans l'organisme de l'un des médicaments par la présence de l'autre.

Il n'est plus possible à un médecin, de retenir toutes les interactions existantes, vu leur nombre. Mais alors, comment peut-on en éviter la survenue ?

1. Connaître les diverses propriétés des médicaments qu'on utilise ; en effet, on peut raisonner à partir de là.
Exemple : M1 est un adrénérique alpha bloquant ; M2 est un antidépresseur imipraminique ; il possède également un effet alpha bloquant. M1 + M2 \Rightarrow très forte hypotension orthostatique, et un risque d'éjaculation rétrograde.
2. Se méfier des médicaments à marge thérapeutique étroite ; les pilules, les hypnotiques, les immuno-suppresseurs, les anticoagulants, les hypoglycémisants, les antiarythmiques etc. Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont ceux pour lesquels de faibles modifications de dose, ou plutôt de concentration tissulaire entraînent l'apparition d'effets gênants, de risques importants.
Pour ceux-ci, on doit donc éviter absolument de les associer à un médicament susceptible de les défixer des protéines de stockage, à un médicament qui inhiberait leur métabolisme, ou qui augmenterait par induction enzymatique la quantité d'un éventuel métabolite toxique fabriqué, ou qui diminuerait leur élimination.

Il faut donc, pour éviter ce type d'interactions :

- Etre capable de repérer les médicaments à marge thérapeutique étroite, et vérifier dans un ouvrage X (type livret interaction du Vidal) l'absence d'interaction
- Repérer les groupes de médicaments à fixation protéique très importante, ceux (peu nombreux) qui sont inducteurs enzymatiques, ceux (plus nombreux) qui sont des inhibiteurs enzymatiques puissants, et réfléchir à ce qui pourrait modifier l'élimination.
- Savoir où et comment actualiser ses connaissances.

7.7 Une autre façon de regarder, à la recherche d'une meilleure prévention

Une part, difficile à chiffrer, de la iatrogénèse médicamenteuse est due à des *erreurs*. Or dans de nombreux autres domaines que celui de la santé, la prévention des erreurs revêt une grande importance.

Le pilotage d'un avion, la conduite d'un train, la surveillance d'une centrale nucléaire en font partie. Et dans ces domaines, si on a depuis longtemps admis que l'erreur (humaine) est inévitable, on a aussi cherché comment faire pour que les erreurs ne conduisent pas à des catastrophes ; on a mis au point des mécanismes de contrôle des gestes qui peuvent conduire à des catastrophes et cherché des parades ; de ce fait, on analyse depuis longtemps les conditions de survenue des erreurs, qu'elles aient conduit à un accident, qu'elles aient failli y conduire (near-miss) ou qu'elles n'y aient pas conduit, pour que les conditions dans lesquelles elles apparaissent ne se trouvent plus réunies. On s'intéresse dès lors, bien plus à modifier l'environnement, qu'à pénaliser la personne en bout de chaîne qui a fait l'erreur.

Ce qui suppose d'avoir fait les études dans ce sens.

Un exemple :

Les surdosages en anticoagulant oral ne sont pas exceptionnels, et peuvent avoir des conséquences graves, si des saignements sont abondants ou se produisent dans des endroits sensibles (SNC par exemple). Faut-il plutôt faire faire des INR (examen de contrôle) plus fréquents, ou s'assurer que les résultats de l'examen de laboratoire sont transmis au médecin et lus rapidement ? Faut-il que les prescriptions soient écrites à l'ordinateur, pour éviter des erreurs de lecture ? Faut-il que tous les malades aillent à une « école d'anticoagulants » pour qu'ils n'associent pas de médicaments potentialisateurs ? Faut-il que les médecins reçoivent une formation complémentaire sur le sujet ? Les infirmières ?

Si on veut choisir la(les) mesure(s) qui peuvent avoir un impact réel, il faut étudier, pour chaque accident ou chaque erreur repérée, tous ces facteurs, et bien d'autres, ce qui n'est pas simple. Et si on voit, après étude, que l'un des facteurs est prédominant, il faudra mettre en place un moyen de l'éviter, une parade. Parade dont il restera à tester l'efficacité préventive.

Ce mode de réflexion s'applique à l'ensemble des actions médicales, toutes susceptibles d'erreur, qu'il faut tenter de prévenir, ou dont il faut minimiser les conséquences.

La possibilité de l'erreur et ses conséquences doivent toujours être pris en compte dans la décision de faire ou de ne pas faire un geste de soin.

Chapitre 8

Prescription dans des populations particulières

c'est-à-dire vous et moi.

8.1 Introduction

Les recommandations faites au moment de la mise sur le marché s'appliquent à un très grand nombre de patients ; toutefois, parmi les 3000 sujets environ inclus, on ne trouve, en général, qu'assez peu de sujets appartenant à des groupes « atypiques ».

Pour tous ces groupes, on sait assez peu de choses, et la prescription (le choix d'un traitement s'il est vraiment nécessaire, et de sa dose) concernant les groupes particuliers doit donc se faire, comme si on était en situation expérimentale, c'est à dire après mûre réflexion sur les bénéfices attendus, et avec une surveillance particulièrement attentive.

Or qu'est ce qui pourrait modifier les effets d'un médicament, chez un individu particulier donné, et donc qu'est ce qui doit faire considérer un sujet comme appartenant à un groupe particulier ?

8.2 Le devenir dans l'organisme diffère

et donc les concentrations tissulaires inhabituelles, de la substance utile et/ou des métabolites utiles ou indésirables ; cela peut se produire

- à certains *âges* de la vie (prématuré, femme enceinte, personne âgée)
- sur certains terrains *génétiques* ; ainsi, par exemple, les acétyleurs lents ont plus de neuropathies à l'isoniazide que les autres, les sujets qui ont un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase = G6PD hémolysent leurs globules rouges sous l'influence de nombreux oxydants ; en l'absence (gébétique) d'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase, la 6 mercaptopurine est très hématotoxique
- dans certains contextes pathologiques ; si le *foie* ou le *rein* fonctionnent mal ou insuffisamment

ment, certains médicaments ou leurs métabolites atteindront des concentrations inhabituellement hautes, susceptibles d'être toxiques ;

- dans certains environnements :
 - par exemple, un sujet très dénutri aura, à posologie égale, des concentrations tissulaires de médicament plus élevées que la moyenne ;
 - un sujet qui prend déjà des médicaments qui inhibent certaines enzymes (allopurinol, ritonavir, etc.) pourra avoir des concentrations plasmatiques et tissulaires anormalement élevées.
 - un sujet qui prend des inducteurs enzymatiques (alcool, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine...) pourra fabriquer rapidement de plus grandes quantités de métabolites, qui peuvent être réactifs et toxiques.

L'absence de certaines régulations

- Des mécanismes de régulation sont mis en jeu habituellement lorsqu'on touche à un équilibre pour induire un effet ; leur baisse peut être à l'origine de risques ajoutés. Moindre régulations chez les personnes âgées chez qui on introduit un hypotenseur, d'où des fluctuations tensionnelles anormalement importantes ; chez un sujet sous bêta bloqueurs, absence de stimulation cardiaque lors d'un choc anaphylactique, qui en sera aggravé.
- si les cellules hépatiques manquent de glutathion (qui fixe préférentiellement les métabolites réactifs toxiques du paracétamol dans les cellules hépatiques), le paracétamol aura une toxicité à dose plus faible.

8.3 Une sensibilité particulière à certains effets

Soit par un cumul de médicaments ayant la même cible (parfois de façon peu apparente), soit du fait de lésions ou d'anomalies pré-existantes : un sujet qui présente un angle irido cornéen étroit risque une crise aiguë de glaucome si un médicament parasympholytique lui est administré. Un sujet qui a un ulcère gastrique l'aggravera et court un grand risque hémorragique sous anti-inflammatoires non stéroïdiens.

8.4 Quelques exemples

8.4.1 L'insuffisant rénal

Modification du devenir du médicament et/ou de ses métabolites :

C'est à cela qu'on pense en premier, chez un sujet dont la dénomination évoque d'emblée une baisse d'un des processus d'élimination des médicaments.

Lorsqu'un insuffisant rénal reçoit un médicament qu'il n'élimine pas (ou dont il n'élimine pas le métabolite pertinent) aussi bien qu'un non insuffisant rénal, la demi-vie du médicament chez lui sera plus longue que d'habitude. Ceci implique que l'équilibre des concentrations (steady-state) se fera plus lentement, et, si on a prescrit la posologie habituelle, il se fera à un niveau de concentrations plus élevé.

Il faudra donc ajuster les posologies, soit en diminuant chaque prise, soit en conservant la dose unitaire, mais alors en écartant les prises.

Le choix dépendra de l'intérêt ou des risques d'avoir ou non des pics. Pour un médicament dont un effet toxique très gênant se produit en raison des pics de concentration plasmatique, on préférera diminuer chaque prise. Si, en revanche, on pense que les pics plasmatiques sont nécessaires pour faire passer vers les tissus des quantités suffisantes de médicaments, on maintiendra les prises unitaires, mais on allongera l'intervalle entre deux prises.

On trouve souvent dans le RCP des recommandations pour ajuster la posologie selon le degré d'insuffisance rénale, c'est-à-dire selon la clairance de la créatinine.

Quelle que soit la solution choisie, le devenir ne sera pas identique à celui d'un non insuffisant rénal.

Sensibilité différente à certains effets :

Un insuffisant rénal chronique présente habituellement divers symptômes ; par exemple une anémie. On cherchera donc à lui éviter la prise de médicaments qui induisent des anémies. La même conduite s'appliquera pour chacun des symptômes présentés.

Interaction avec les médicaments qu'il prend déjà :

Un sujet qui a une insuffisance rénale prend habituellement de nombreux médicaments. Chaque fois qu'on commencera à une prescription, il faudra vérifier si celle-ci est compatible avec les médicaments qu'il prend déjà.

Le même raisonnement s'appliquerait devant tout sujet qui présente une maladie au long cours traitée.

8.4.2 La femme enceinte

Il est toujours possible qu'une jeune femme « en activité génitale » soit enceinte, le jour où on lui fait une prescription, le lendemain ou depuis quelques temps. Ce n'est pas toujours possible de le savoir. Il faut donc penser avertir la femme, si on lui prescrit un médicament connu comme à risque pour un enfant in utero, voire même dans certains cas, lui proposer une contraception.

Plusieurs types de risques différents selon le stade de la grossesse :

- une exposition avant J12 peut interrompre la grossesse si toutes les cellules sont atteintes ; sinon, toutes les cellules peuvent remplacer celle qui serait atteinte, donc pas de risque malformatif à ce stade débutant de la grossesse.
- La période entre J12 et J56 est la période où un risque malformatif éventuel pourrait se produire, à un moment qui dépend des médicaments ; de même, selon le stade de développement de l'embryon, c'est un organe ou un autre qui est « à risque ».
- Ensuite, jusqu'au moment où un nouveau-né serait viable, peu de médicaments présentent un risque pour le fœtus ; à ce stade, un médicament qui présente une toxicité peut l'entraîner sur le fœtus comme chez un adulte, mais si elle est de type réversible, elle sera le plus souvent guérie avant l'accouchement.
- pendant tout ce temps, un médicament donné à la mère arrive à l'embryon ou au fœtus (pas de « barrière » placentaire, sauf, en principe, pour les très grosses molécules comme l'héparine, ou l'insuline) ; il est évacué par l'intermédiaire de la mère.
- à partir du 7^{ème} mois, lorsqu'un accouchement prématuré est susceptible de produire un bébé viable, il faut penser, lorsqu'on administre un médicament, que l'enfant, s'il naissait, ne doit pas être trop gêné de l'imprégnation par ce médicament. Et un bébé, surtout prématuré, ne métabolise encore que lentement les médicaments ; il aura donc du mal à s'en débarrasser, seul, et restera longtemps exposé.

Peuvent être particulièrement gênants certains types de médicaments, par exemple :

- Les dépresseurs de sa respiration,
- Les sédatifs,
- Les hémolytiques (la bilirubine risque de se déposer dans les noyaux gris centraux),
- etc...

Certains médicaments, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens / l'aspirine, ont des effets pharmacologiques gênants in utero, le dernier trimestre ; ils entraînent notamment, une fermeture prématurée du canal artériel, fermeture utile à la naissance pour l'oxygénation du sang par les poumons, mais gênante avant, et à l'origine d'hypertension artérielle pulmonaire...

Les essais cliniques chez les femmes enceintes sont rares. On dispose donc, en tout et pour tout, de données d'observations concernant des femmes suivies après :

- qu'elles aient pris un médicament alors qu'elles ne se savaient pas enceintes ;
- qu'on leur ait prescrit un médicament devant une situation où c'était indispensable, tout en sachant qu'elles étaient enceintes.

Ces données sont, le plus souvent parcellaires (quelques dizaines ou centaines de femmes au plus) et il faut donc y penser en prescrivant : peu, utile, et plutôt, à efficacité équivalente, des médicaments sur lesquels on a « du recul », c'est à dire des médicaments largement prescrits par ailleurs, sans qu'un signal inquiétant ait émergé en ce qui les concerne.

Très peu de médicaments sont clairement tératogènes dans l'espèce humaine (isotrétinone = Ro-Accutane, thalidomide++, certains antimétaboliques) ; ces médicaments sont également tératogènes sur une des 2 espèces animales sur laquelle on les a testés. Il existe un doute pour quelques autres ; pour la majorité des médicaments existants, aucun signal inquiétant n'a été repéré mais les données humaines restent maigres.

8.4.3 L'enfant

1. Sensibilité particulière, du fait qu'il est en croissance, et que les médicaments peuvent la modifier.
2. L'absorption (chez le tout-petit), la distribution et les transformations et éliminations se font différemment.
3. Les risques les plus habituels sont liés à des erreurs posologiques, conduisant au surdosage. Les posologies sont exprimées en mg/kg/j souvent, et varient selon l'âge
4. Pour permettre au pharmacien de vérifier que la prescription n'est pas un surdosage évident, il convient de toujours noter sur l'ordonnance l'âge et le poids de l'enfant. Les ordonnances doivent être écrites de façon lisible, pour éviter les erreurs de délivrance ou de prise

8.4.4 Les personnes âgées

Il y en a, habituellement, quelques centaines dans les premiers essais, de « plus de 65 ans », ce qui signifie souvent un petit peu au-dessus de 65 ans, en fait.

Rien, en général, sur les sujets vraiment âgés.

Chez eux, pourtant, de nombreuses modifications rendent la prescription délicate. Elle concerne

- et le devenir du médicament dans l'organisme,
- et la capacité de réguler (et donc d'éviter des à coups à l'introduction de certains médicaments),
- et diverses fonctions (vue, mouvements précis nécessaires pour inhaler, pour faire tomber des gouttes...), déjà altérées.
- et le nombre de maladies ou de symptômes déjà traités par des médicaments.

L'ajout de nouveaux médicaments rend habituellement nécessaire de réfléchir à l'intérêt de chacun de ceux qui sont déjà pris, de façon à ne pas arriver à des listes de 15 médicaments, petit à petit. Pour ne pas laisser se constituer de telles listes, il est impératif que tout au long de la vie, le prescripteur précise clairement pendant combien de temps chaque traitement doit être pris, et qu'il ne dise presque jamais : ce médicament, vous devrez le prendre toute votre vie. Si le malade a bien compris ce que le médicament apporte, et les limites de ce qu'il apporte, il acceptera plus facilement qu'on propose l'arrêt s'il s'avère nécessaire à un moment donné.

Au plan des modalités de prescription, ce qui est au premier plan est la diminution de la fonction rénale (physiologique) avec l'âge. Elle n'est pas apparente sur l'indicateur habituel, la créatininémie, car cette dernière est fonction de la masse musculaire, qui elle-même diminue en général avec l'âge. Il faut donc, avec des formules ad hoc, estimer la clairance de la créatinine, à partir de la créatininémie, en tenant compte du poids, de l'âge, et du sexe.

Ex : formule de Cockcroft, une des plus utilisées pour faire ce type d'estimation :

$$\text{Clairance (en ml/mn) Femme} = \frac{(140\text{-}\hat{\text{a}}\text{g}}{\text{e)}} \text{ poids}}{\text{cr}\acute{\text{e}}\text{a}\text{t}\text{i}\text{n}\text{i}\text{n}\acute{\text{e}}\text{m}\text{i}\text{e} \text{ (en } \mu\text{M / l)}}$$

$$\text{Clairance (en ml/mn) Homme} = \frac{(140\text{-}\hat{\text{a}}\text{g}}{\text{e)}} \text{ poids} \times 1,25}{\text{cr}\acute{\text{e}}\text{a}\text{t}\text{i}\text{n}\text{i}\text{n}\acute{\text{e}}\text{m}\text{i}\text{e} \text{ (en } \mu\text{M / l)}}$$

Pour les médicaments dont l'élimination rénale est prépondérante, ou dont l'élimination rénale d'un métabolite actif (ou toxique) est prépondérante, les posologies seront, en général, à diminuer ; on trouvera, en général, des indications dans le résumé des caractéristiques du produit sur la façon de le faire pour les médicaments à marges thérapeutiques étroites, en prenant l'estimation de la clairance de la créatininémie comme reflet de la fonction rénale.

Compte tenu des difficultés de contre-régulation que les personnes âgées présentent, c'est chez elles qu'on voit le plus souvent des effets dits de première dose ; pour cette raison, si cela ne pose pas de problème en terme d'efficacité, on commencera à dose particulièrement basse, et on augmentera progressivement.

Chez le sujet âgé plus encore que chez quelqu'un d'autre, l'adaptation de la dose en fonction des signes de début d'effets indésirables devra être particulièrement soignée ; il est donc particulièrement important que la personne âgée ait compris que le médecin attend d'elle qu'elle dise ce qui ne va pas très bien, et qu'elle sache que le médecin ne sera ni fâché, ni déçu, ni en colère...

Enfin, le sujet âgé bien entendu a besoin d'une bonne coordination entre ces différents médecins, qui savent très bien qu'on ne devrait pas prescrire plus de trois médicaments à une même personne, mais qui bien souvent ne savent pas ce que prend cette personne âgée qui est dans leur cabinet et oublient que chacun des autres médecins ne prescrit, lui aussi, « que » 3 médicaments. La coordination doit se faire par un bon médecin généraliste, et si possible un pharmacien unique chez lequel le malade achète tous ses médicaments.

Cette attitude pourrait permettre aux pharmaciens de détecter les cumuls inutiles, ou les interactions médicamenteuses.

Chapitre 9

Pharmacologie cardio-vasculaire

La plupart des images de ce chapitre sont extraites du livre

Pharmacologie Fondamentale et Clinique

B.G. Katzung (Université de Californie)

1150 pages - 7^{ème} édition

Edition Piccin (Padoue - Italie)

Nous remercions le docteur Piccin pour les autorisations qu'il nous a accordées.

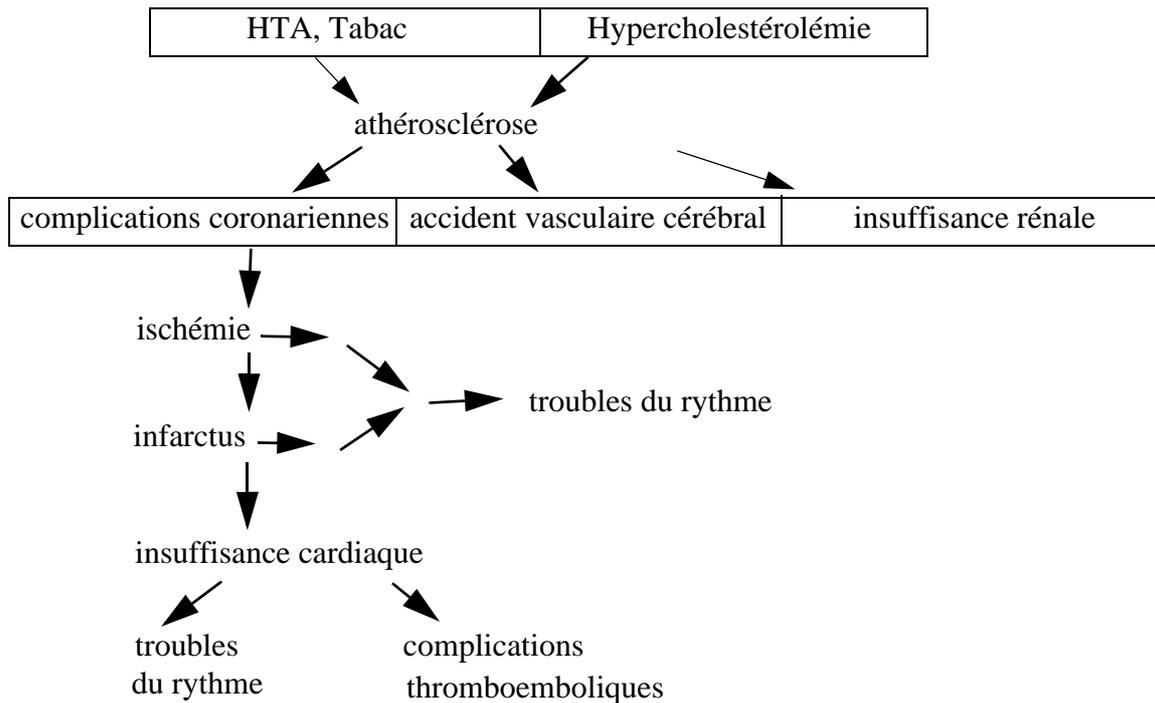
9.1 Introduction et données générales

Les maladies cardiovasculaires sont nombreuses, et il existe de multiples interactions entre les pathologies. Plusieurs d'entre elles peuvent avoir un ou plusieurs facteurs de risque en commun (tabac, cholestérol). On retrouve ainsi certaines classes pharmacologiques comme traitement de pathologies cardiovasculaires différentes.

| Hypertension artérielle (HTA) | Insuffisance coronaire | Insuffisance cardiaque | |
|-------------------------------|---|---|--|
| Anti-hypertenseurs | Anti-angineux Anti-ischémiques Anti-ischémiques Hypolipémiants | Inotropes positifs Beta-bloquants Vasodilatateurs | |
| | | | |

| Troubles du rythme | Valvulopathie | Pathologie veineuse (phlébites et embolie pulmonaire) | Pathologie artérielle |
|--|-------------------------------|---|---------------------------------------|
| Anti-arythmiques Anti-thrombotiques | (chirurgie) anticoagulants | Anti-thrombotiques Veinotoniques | Vasodilatateurs Anti-thrombotiques |

EXEMPLE DES INTRICATIIONS :



Un même médicament peut avoir plusieurs effets :

Les beta-bloqueurs adrénergiques sont antihypertenseurs, anti-ischémiques, protecteurs myocardiques, antiarythmisants.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont antihypertenseurs, anti-ischémiques et vasodilatateurs dans l'insuffisance cardiaque.

Les différentes cibles des médicaments cardiovasculaires sont :

- Des récepteurs (adrénergiques alpha ou beta, récepteurs de l'angiotensine II, de l'aldostérone, récepteurs GP II b IIIa plaquettaires etc...)
- Des canaux (calciques, potassiques, sodiques)
- Des systèmes de transport ioniques : NaCl, NaK (ATPase Na-K)
- Des enzymes (l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'HMG CoA réductase à l'origine de la synthèse du cholestérol), la cyclo oxygénase plaquettaire, la phosphodiesterase, la guanylate

— des substances endogènes (vitamine K, fibrine, NO)

Les grands domaines de la cardiologie en ce qui concerne la pharmacologie et la thérapeutique sont les suivants :

Hypertension artérielle

Insuffisance coronaire et infarctus du myocarde

Insuffisance cardiaque

Hyperlipidémies

Arythmies

Complications thrombotiques artérielles et veineuses

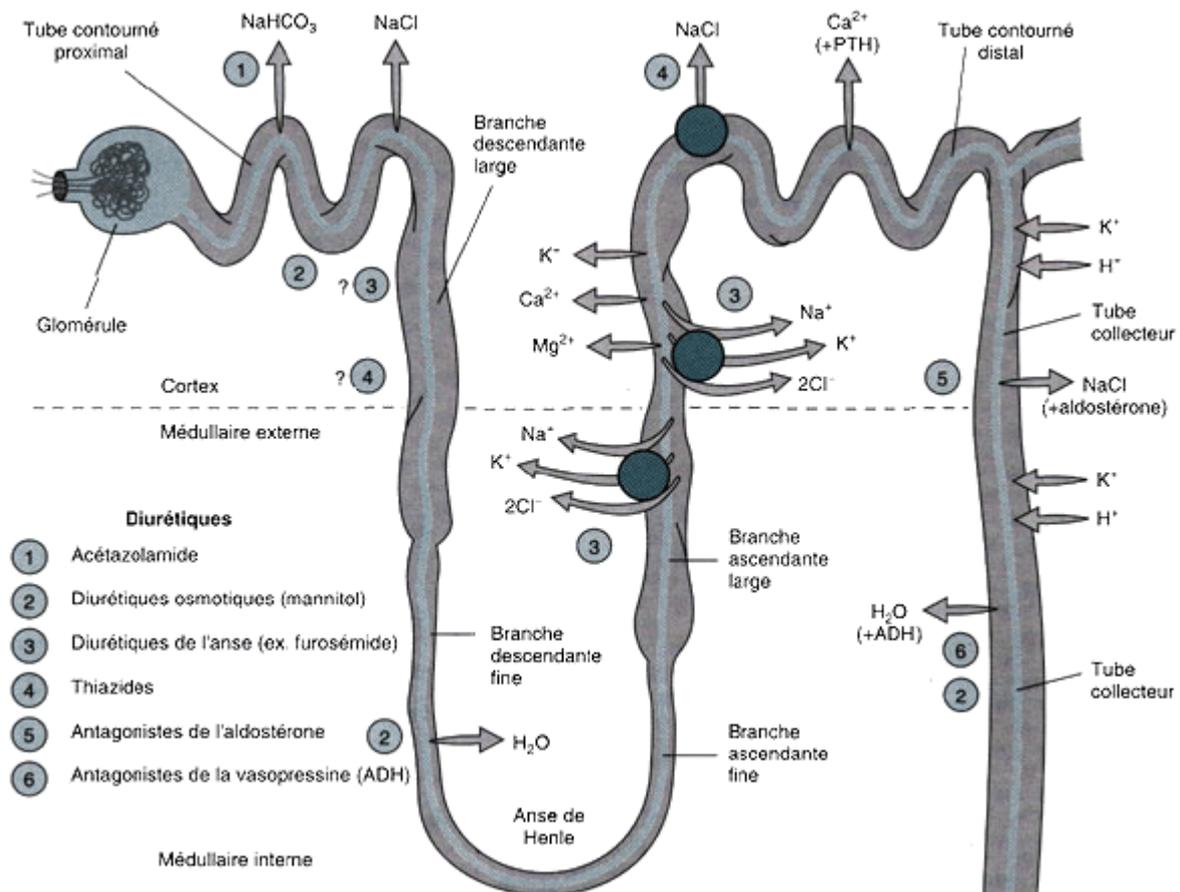
9.2 Les diurétiques

9.2.1 Introduction et généralités

Les traitements diurétiques augmentent l'élimination urinaire de sodium en agissant à différents niveaux de la surface luminale (pôle urinaire) des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

On distingue trois catégories principales de diurétiques en fonction des sites d'action au niveau du tubule rénal :

- Ceux qui inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (diurétiques de l'anse) : ils inhibent le co-transport Na^+ , K^+ et Cl^- . La natriurèse induite est très importante, puisque la réabsorption à ce niveau l'est aussi. Ils sont principalement représentés par le furosémide (Lasilix*) et le bumétanide (Burinex*).
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal : les thiazides et apparentés. Exemple : l'hydrochlorothiazide (mis sur le marché en 1957)
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et surtout du tube collecteur (diurétiques distaux). Certains de ceux-ci sont des inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone. L'amplitude de leur effet dépendra donc du niveau de concentration plasmatique de l'aldostérone.



9.2.2 Mécanisme d'action

Les diurétiques diminuent la pression artérielle essentiellement en réduisant les réserves de sodium de l'organisme. Au début, les diurétiques réduisent la pression artérielle en réduisant le volume sanguin et le débit cardiaque. Les résistances périphériques peuvent augmenter. Après 6 - 8 semaines, le débit cardiaque revient à la normale tandis que les résistances vasculaires périphériques diminuent. On pense que le sodium contribue à la résistance vasculaire en augmentant le tonus vasoconstricteur artériolaire et la réactivité vasculaire à l'action des différentes substances endogènes vasoconstrictrices comme l'angiotensine II, les catécholamine, l'endothéline etc... Cette hyper-réactivité pourrait être secondaire à la surcharge calcique induite par la surcharge sodique intracellulaire chronique. Ces effets sont annulés ou inversés par les diurétiques ou la restriction sodée. Il existe chez l'insuffisant cardiaque une altération de la capacité du rein à éliminer le sodium, d'où une rétention hydro-sodée. Celle-ci s'accroît lorsque en plus aux stades avancés de la maladie, le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé pour maintenir la pression artérielle. La rétention hydro-sodée chez l'insuffisant cardiaque induit une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche à l'origine d'une augmentation du travail cardiaque et d'une réduction

de la perfusion des couches sous-endocardiques (responsable d'une ischémie préjudiciable à leur niveau) et expose à l'œdème pulmonaire.

9.2.3 Propriétés pharmacologiques des différentes classes de diurétiques

9.2.3.1 Diurétiques de l'anse de Henle : furosémide (lasilix*), bumétanide (burinex*)

Ce sont des dérivés sulfamidés

Propriétés pharmacocinétiques

Ils sont rapidement résorbés par voie orale et atteignent la lumière tubulaire rénale soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire. Des substances comme l'indométacine (et d'une manière générale les anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS) réduisent leur sécrétion tubulaire et donc l'effet diurétique pour une dose donnée.

Propriétés pharmacodynamiques

Ces médicaments inhibent le co-transport du NaCl dans la branche ascendante de Henlé. Leur effet natriurétique est très important et de courte durée, de quelques heures seulement. L'inhibition du transport actif du NaCl provoque une augmentation associée de l'excrétion de Mg^{++} et de Ca^{++} . Cette action est de grande utilité dans le traitement aigu des hypercalcémies. Les diurétiques thiazidiques ont l'effet inverse et diminuent l'excrétion urinaire de calcium.

Les diurétiques de l'anse augmentent le flux sanguin rénal et provoquent une redistribution du débit sanguin à l'intérieur du cortex rénal. Ces effets n'ont pas de relation directe avec l'action diurétique mais semblent impliquer le système rénine angiotensine et les bradykinines vasodilatatrices.

Effets indésirables

- Hypovolémie, déshydratation extra-cellulaire, insuffisance rénale fonctionnelle directement en rapport avec un effet diurétique trop important favorisé par une réduction des apports hydriques (vertiges, hypotension orthostatique)
- Hyponatrémie dite de dilution
- Hypokaliémie :
L'inhibition de la réabsorption de sodium au niveau de l'anse de Henlé augmente de façon considérable la quantité de Na arrivant dans le tube contourné distal et stimule sa réabsorption à ce niveau en l'échange d'une excrétion de potassium et d'ions H^+ . Ces diurétiques exposent ainsi à l'alcalose métabolique hypokaliémique. Lorsque l'hypokaliémie est importante, elle expose à des troubles graves du rythme cardiaque.
- L'hypomagnésémie est une autre conséquence prévisible de l'effet des diurétiques de l'anse.
- L'ototoxicité est un effet indésirable bien décrit des diurétiques de l'anse. Elle est proportionnelle à la dose administrée et habituellement (mais pas toujours) réversible.

Cette complication s'observe en cas d'utilisation de fortes doses chez des patients insuffisants rénaux ou qui reçoivent aussi d'autres produits ototoxiques (en pratique antibiotiques aminosides).

— Réactions d'hypersensibilité :

Néphropathie interstitielle aiguë allergique. Le furosémide et le bumétanide sont des dérivés sulfamidés exposant au risque allergique chez les patients sensibilisés à d'autres sulfamides (diurétiques thiazidiques, antibiotiques).

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Insuffisance cardiaques chroniques, œdème aigu pulmonaire, hypercalcémie.

Interaction et association

Réduction de l'effet diurétique avec les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Inhibition de l'excrétion du lithium (compétition avec la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal)

Ototoxicité en cas d'utilisation de fortes doses associées à d'autres substances ototoxiques (aminosides)

9.2.3.2 Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques inhibent le transport du NaCl au niveau du tube contourné distal.

Initialement, ces substances sont nées des efforts pour synthétiser des inhibiteurs plus puissants de l'anhydrase carbonique. Cependant, l'effet diurétique est nettement dissocié de la capacité d'inhibition de l'anhydrase carbonique. Ils induisent des courbes de relation dose-effet diurétique parallèles en fonction de la puissance de chacun d'eux mais avec un effet maximal identique.

Parmi ceux commercialisés en France : Hydrochlorothiazide (Esidrex*), Bendrofluméthiazide (Naturine*), Hydrofluméthiazide (léodrine*).

Certains sont des composés analogues : la chlortalidone (Hygroton), la metolazone (non commercialisée en France), l'indapamide (Fludex*).

Tous ont en commun un groupement sulfamidé non substitué.

Propriétés pharmacocinétiques

Tous les thiazides sont résorbés lorsqu'ils sont administrés par voie orale, mais présentent des différences dans leur métabolisme. Tous sont sécrétés par le système sécrétoire des acides organiques et entrent en compétition avec la sécrétion de l'acide urique. Pour être actifs, ils doivent parvenir au pôle urinaire des cellules du tube contourné distal du néphron.

Propriétés pharmacodynamiques

Les thiazides inhibent le cotransport NaCl au niveau du tube contourné distal (face endoluminale des cellules du tube contourné distal). Ils n'inhibent pas la réabsorption du calcium, cette dernière étant modulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH).

Cependant, l'inhibition de la réabsorption du NaCl au niveau du tube contourné distal induit une stimulation relative de la réabsorption du calcium. L'effet global est une diurèse chloro-sodée avec une diminution de l'excrétion du calcium.

Effets indésirables

Hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle en cas de surdosage et insuffisance d'ap-

port hydrique : sensation de faiblesse, hypotension orthostatique, signes cutanés de déshydratation.

Déplétion potassique et alcalose métabolique : risque d'hypokaliémie

Diminution de la tolérance aux glucides : cet effet provient d'une diminution de la libération d'insuline par les îlots de Langerhans du pancréas et / ou d'une réduction de l'utilisation périphérique du glucose. Une hyperglycémie et une glycosurie peuvent ainsi survenir chez les patients prédisposés diabétiques ou pré-diabétiques.

Hyperuricémie : les taux sanguins d'acide urique augmentent habituellement chez les patients traités par thiazidiques mais sans qu'un traitement spécifique soit nécessaire. Une crise de goutte peut être déclenchée chez les patients ayant présenté de tels antécédents.

Hyponatrémie : elle entraîne des troubles de vigilance. Une hyponatrémie de dilution peut s'observer en cas de réduction de la capacité de dilution du rein ou en cas de libération prolongée d'hormone anti-diurétique (vasopressine). Une polydipsie et une déplétion en potassium peuvent jouer un rôle important dans la constitution de l'hyponatrémie.

Réactions allergiques : des exanthèmes cutanés surviennent occasionnellement. Des réactions allergiques graves sont rares mais peuvent induire une anémie hémolytique, une thrombocytopenie, une pancréatite aiguë, un ictère choléstatique. De part la nature chimique, il existe un risque d'allergie croisée avec les autres composés sulfamidés.

Usage et précautions d'emploi

Les diurétiques sont contre indiqués chez la femme enceinte, pour éviter l'hypovolémie.

Les diurétiques sont susceptibles d'induire plus facilement une déshydratation extra-cellulaire chez les sujets âgés en cas de réduction des apports hydriques ou de diarrhée (gastro-entérite).

Les diurétiques thiazidiques perdent de leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min). Dans ce cas seuls les diurétiques de l'anse gardent une efficacité et pourront être utilisés.

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, hypercalciurie, diabète insipide néphrogénique.

9.2.3.3 Diurétiques distaux

(appelés également épargneurs potassiques)

Cette classe de diurétiques comporte les diurétiques anti-aldostérone et les diurétiques dont le site d'action est distal mais indépendant de l'aldostérone. Ces diurétiques inhibent le transport de Na^+ au niveau du tube collecteur du néphron.

Les diurétiques anti-aldostérone sont représentés par la spironolactone (Aldactone*) et le canrenoate de potassium (Soludactone*).

Les autres diurétiques distaux sont l'amiloride (Modamide*), le triamtèrene (Cycloteriam*).

Propriétés pharmacocinétiques

Les anti-aldostérone sont des stéroïdes de synthèse et doivent se fixer au récepteur cytoplasmique des minéralocorticoïdes et empêchent la migration du complexe formé avec le récepteur vers le noyau dans la cellule cible. Leur forte liposolubilité leur permet cette dif-

fusion intracellulaire.

Le triamterène est métabolisé dans le foie mais l'excrétion rénale est une voie majeure d'élimination pour la forme active et les métabolites.

L'amiloride est excrété inchangé dans l'urine.

Propriétés pharmacodynamiques

Le tube contourné distal et les canaux collecteurs assurent l'homéostasie potassique. La sécrétion de potassium et d'ions H^+ est couplée à la réabsorption de Na^+ et stimulée par l'aldostérone. Les antagonistes de l'aldostérone diminuent la composante de sécrétion couplée à la sécrétion de Na^+ et inhibent les effets directs de l'aldostérone sur les mouvements de K^+ .

Les diurétiques distaux inhibent ainsi la sécrétion potassique et d'ions H^+ par les tube distaux et collecteurs.

L'amplitude de l'effet natriurétique des anti-aldostérone dépend du niveau de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Dans tous les cas, l'amplitude de l'effet natriurétique des diurétiques distaux est inférieure à celle obtenue avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé.

Effets indésirables

Les diurétiques distaux inhibent les systèmes de sécrétion des ions K^+ et H^+ . Utilisés seuls, Ils exposent ainsi à l'acidose métabolique hyperkaliémique, surtout en cas d'insuffisance rénale qui représente une contre-indication à leur emploi. Utilisés en association avec les diurétiques thiazidiques, les effets sur la sécrétion potassique se neutralisent. Cependant, en raison des variations de biodisponibilité des composants de certaines formes à dosage fixe, les effets indésirables liés aux thiazides peuvent prédominer.

Les anti-aldostérone étant des stéroïdes de synthèse peuvent induire des troubles endocrininiens : gynécomastie, impuissance.

Quelques rares cas d'insuffisance rénale aigue ont été observés avec l'association triamterène - indométacine (AINS).

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Ils sont utilisés rarement seuls mais surtout en association avec les diurétiques thiazidiques.

Comparaison des propriétés des différentes classes de diurétiques

- Les diurétiques de l'anse sont ceux qui peuvent induire la plus grande élimination sodée.
- Les diurétiques de l'anse et les thiazides augmentent l'élimination de potassium
- Les diurétiques distaux à l'inverse bloquent cet échange, donc diminuent l'élimination potassique d'ou risque d'hyperkaliémie
- Les excrétions de calcium sont augmentées par les diurétiques de l'anse et diminuées par les thiazidiques

Les diurétiques peuvent être associés entre eux :

Thiazidiques et diurétiques distaux (de telles associations sont commercialisées)

Diurétiques de l'anse de Henlé et diurétiques anti-aldostérone (dans l'insuffisance cardiaque)

Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse de Henlé (dans les cas graves d'insuffisance cardiaque)

9.3 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion qui dégrade l'angiotensine I en angiotensine II (peptide actif) et la bradykinine en peptides inactifs. Les inhibiteurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ont des effets très semblables à ceux des IEC, moins ceux résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine.

9.3.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Ils sont très nombreux : captopril (Iopril*, le premier mis sur le marché), enalapril (Reni-tec*), périndopril (Coversyl*), quinapril (Acuitel*), lisinopril (Zestril*) etc...

Propriétés pharmacocinétiques

D'une manière générale, ces produits sont bien résorbés par voie orale. Ils sont soit actifs directement (captopril), soit transformés en métabolites actifs par désestérification (enalapril transformé en enalaprilate actif). Tous les IEC sont éliminés essentiellement par le rein. Les posologies doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale.

Leur demi-vie d'élimination et parallèlement leur durée d'action est variable d'un composé à l'autre, allant de moins de 3 heures pour le captopril à plus de 24 heures pour le lisinopril.

Ils sont ainsi administrés en une ou deux prises par jour.

Propriétés pharmacodynamiques

Ils inhibent la synthèse de l'angiotensine II et inhibent la dégradation de la bradykinine. Ils suppriment donc les actions de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone (rétention hydro-sodée) par la cortico-surrénale. Ils inhibent l'augmentation induite par l'angiotensine II de la libération de noradrénaline (effet pré-synaptique), et l'effet de stimulation de la croissance cellulaire et de la production de collagène par les fibroblastes. La bradykinine a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de NO (oxide nitrique) et de prostaglandines vasodilatatrices. Ces effets sont donc favorisés par les IEC.

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques. La chute tensionnelle est d'autant plus importante que le système rénine angiotensine aldostérone est stimulé (comme par un régime hyposodé ou par un traitement diurétique). Cette propriété a d'ailleurs été utilisée pour tester le

niveau de stimulation du système rénine angiotensine. L'effet hypotenseur ne s'accompagne pas généralement de tachycardie réflexe car d'une part l'hypotension induite reste modérée et d'autre part secondairement à la suppression de l'effet pré-synaptique de l'angiotensine II qui augmente la libération de noradrénaline. Lors des traitements chroniques, les IEC s'opposent aux processus d'hypertrophie cardiaque et artérielle par inhibition des effets trophiques de l'angiotensine II.

Cette action explique également les effets anti-athéromateux observés expérimentalement sur certains modèles expérimentaux. La réalité de cet effet chez l'homme reste cependant à démontrer.

Les IEC en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule peuvent diminuer la filtration glomérulaire. L'importance de cet effet dépend du degré de dépendance de la filtration glomérulaire vis à vis de la présence d'angiotensine II. Ceci explique que dans certains cas, une insuffisance rénale puisse apparaître après institution d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Cet effet de réduction de la filtration glomérulaire par les IEC a été mis à profit pour protéger la fonction rénale et réduire la protéinurie chez certains sujets diabétiques notamment.

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine par les IEC potentialise leurs effets vasodilatateurs et restaure la fonction endothéliale des artères et artérioles si elle était altérée (comme c'est le cas avec le tabac, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète).

Effets indésirables

- Risque d'insuffisance rénale en cas de sténose de l'artère rénale (car dans ce cas la vasoconstriction post-glomérulaire due à l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de filtration suffisante). Ce risque est important en cas de sténose rénale bilatérale ou de sténose sur rein unique. Chez les sujets âgés une sténose de l'artère rénale par athérosclérose est loin d'être exceptionnelle.
- Hypotension artérielle (expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé)
- Toux : elle est favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Sa fréquence est cependant très variable d'une population de patients à l'autre. Elle oscille entre quelques % à 20 %. Elle impose souvent l'arrêt du traitement. Elle est croisée avec les différents IEC.
- Angio-œdème : il s'agit d'un effet indésirable rare (< 1 %) mais potentiellement grave. Il met en jeu là encore très probablement la bradykinine. Il se traduit par un gonflement des tissus sous-cutanés de la face et du cou. En l'absence d'arrêt l'œdème peut s'étendre et mettre en danger la vie du patient.
- Hyperkaliémie : les IEC peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).
- Avec le captopril, une toxicité hématologique a été rapportée dans de rares cas : neutropénie, pancytopenie. Aux fortes doses utilisées initialement, des modifications du goût ont été observées.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

L'efficacité anti-hypertensive des IEC est comparable à celle des autres grandes catégories d'anti-hypertenseurs. Dans l'insuffisance cardiaque, la réduction des résis-

tances artérielles périphériques abaisse la résistance à l'éjection ventriculaire, les volumes ventriculaires, le travail cardiaque et améliore le pronostic à long terme des patients insuffisants cardiaques à tous les stades de la maladie. Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, les IEC préviennent le « remodelage ventriculaire » c'est à dire la dilatation, la déformation de la cavité ventriculaire après un infarctus, surtout lorsque l'étendue de l'infarctus a été suffisamment importante pour altérer la fonction ventriculaire.

Les IEC chez les patients insuffisants coronariens préviennent la survenue des complications de la maladie. Ceci a pu être démontré avec le ramipril au cours de l'étude HOPE.

Interactions et associations

Intérêt de l'association des IEC avec :

- Les diurétiques :
thiazidiques, furosémide. Un effet synergique de cette association est obtenu dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les diurétiques stimulent en effet le système rénine angiotensine aldostérone ce qui limite leur efficacité anti-hypertensive et dans l'insuffisance cardiaque. Certains IEC sont d'emblée commercialisés sous forme d'association avec un diurétique (hydrochlorothiazide : co-rénitec par exemple avec l'enalapril)
- Les Bêta-bloquants :
En diminuant la sécrétion de rénine, les beta-bloquants renforcent l'action des IEC.

Associations potentiellement délétères :

IEC et diurétiques distaux : risque d'hyperkaliémie surtout si insuffisance rénale
IEC et AINS (y compris l'aspirine mais uniquement aux doses supérieures à 160 mg/j) : les AINS en inhibant la synthèse des prostaglandines dont certaines sont vasodilatatrices antagonisent une partie des effets vasodilatateurs des IEC et réduisent ainsi une partie de leurs effets anti-hypertenseurs.

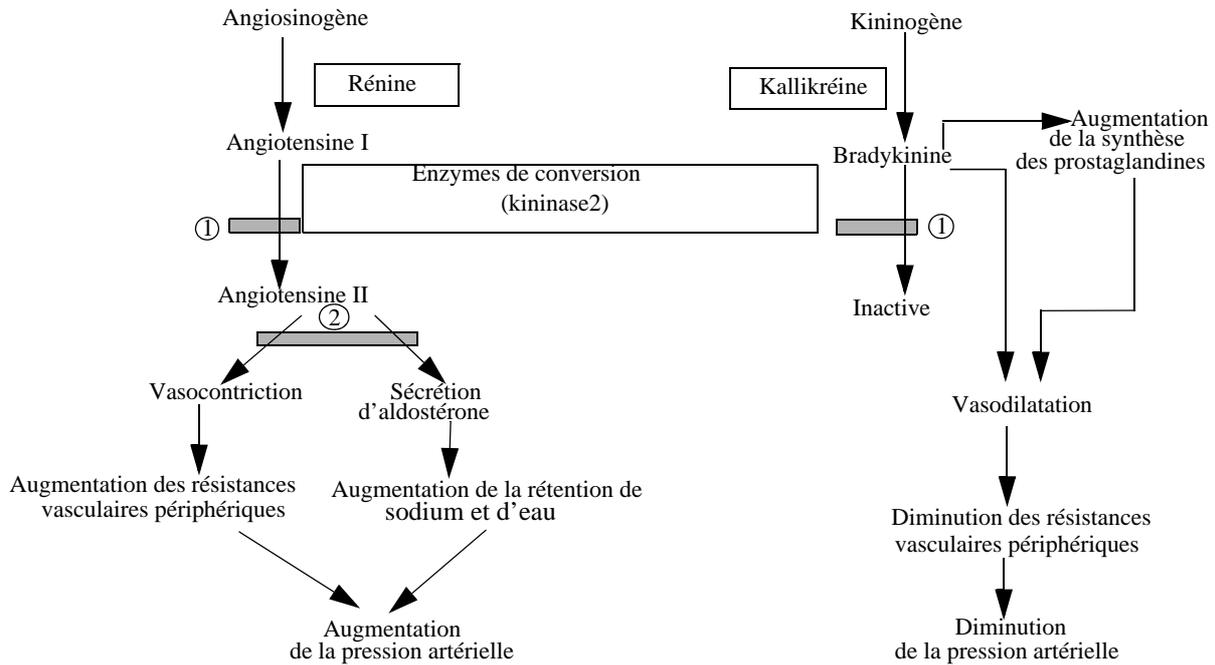
Population à risque

Les IEC sont contre-indiqués chez la femme enceinte

Les IEC ne doivent pas être associés aux diurétiques distaux en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)

Risque d'angio-œdème chez les patients allergiques aux IEC (allergie croisée avec tous les IEC).

Sites d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (1) : blocage de la conversion d'angiotensine I en angiotensine II et inhibition de la dégradation de la bradykinine. Seuls les effets de l'angiotensine II sont bloqués par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (2).



9.3.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les produits commercialisés en France sont le losartan (Cozar*), le valsartan (Tareg*), le candesartan (Atacan*), le telmisartan (Micardis*), l'irbésartan (Aprovel*)

Propriétés pharmacocinétiques

Leur biodisponibilité par voie orale est suffisante pour une administration orale.

Propriétés pharmacodynamiques

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des antagonistes soit compétitifs soit non compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule deux types de récepteurs, les AT1 (forte affinité) et les AT2 (faible affinité). La plupart des effets de l'angiotensine II sont dus à la stimulation des récepteurs AT1. Le rôle des récepteurs AT2 reste problématique in vivo chez l'homme et fait l'objet de nombreuses recherches.

Leurs effets pharmacologiques sont donc ceux des IEC moins les effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent ainsi moins de phénomènes de toux ou d'angio-œdème.

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle

D'une manière générale, les antagonistes AT1 peuvent fournir une alternative thérapeutique chez les patients intolérants ou allergiques aux IEC.

Effets indésirables

- Hypotension artérielle (surtout si le système rénine angiotensine est au préalable stimulé : régime sans sel, déshydratation, diurétiques)
- Toux (mal expliquée, mais moins fréquente qu'avec les IEC)

Usage et précautions d'emploi**Interaction et association**

Risque d'hyperkaliémie en cas d'associations avec les diurétiques distaux

Population à risque

Contre indication chez la femme enceinte (comme les IEC).

9.4 Vasodilatateurs

9.4.1 Les antagonistes calciques

Les antagonistes calciques ont représenté une classe pharmacologique relativement importante car largement utilisés dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronaire.

Ils ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage dépendants de type L (prédominants au niveau cardiaque et des fibres lisses par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones et de type T présents au niveau des glandes sécrétrices). On distingue trois groupes dont les deux derniers sont représentés principalement chacun par une seule substance : les dihydropyridines (comme la nifédipine (Adalate*), la nifédipine (Loxen*), l'amlodipine (Amlor*)); les phenyl-alkylamines : le verapamil (Isoptine*); et les benzothiazépines : le diltiazem (Tildiem*).

Propriétés pharmacocinétiques

Tous résorbés per os avec une biodisponibilité suffisante. Leur demi-vie est variable.

L'amlodipine se caractérise par une longue demi-vie (35 h) et une longue durée d'action permettant une administration par jour. La nifédipine au contraire a une demi-vie courte de quelques heures. Pour pallier cet inconvénient, des formes galéniques à libération prolongées ont été développées. Ils sont métabolisés à des degrés divers par le foie en métabolites dont certains sont actifs. Le verapamil subit un intense métabolisme hépatique de premier passage.

Propriétés pharmacodynamiques

Les antagonistes calciques bloquent les canaux calciques voltage-dépendants (le site de fixation est différent entre les trois classes d'antagonistes calciques). Ce blocage induit :

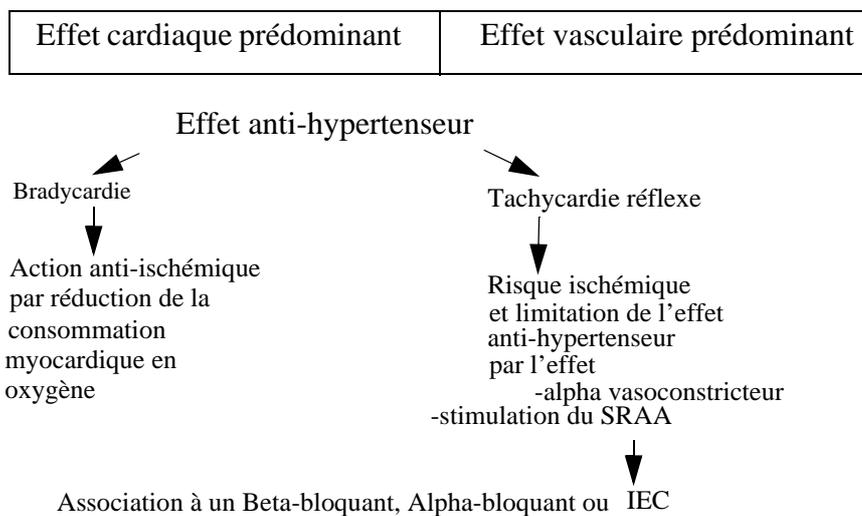
- Au niveau des fibres cardiaques une réduction de l'entrée de calcium lors du potentiel d'action ce qui réduit la contractilité et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire. Au niveau du nœud sinusal, le blocage des canaux calciques aboutit à une réduction de l'automatisme sinusal (= baisse de la fréquence cardiaque). Donc effets inotrope, dromotrope et chronotrope négatifs.

- Une relaxation des fibres lisses vasculaires entraînant une baisse des résistances artérielles et donc une baisse de la pression artérielle.

Cette baisse de pression artérielle entraîne une stimulation sympathique réflexe et une stimulation du système rénine angiotensine (mécanismes compensateurs).

Les autres fibres lisses sont moins sensibles aux antagonistes calciques que les fibres vasculaires. Une relaxation peut être mise en évidence au niveau bronchique, gastro-intestinal et utérin.

On obtient ainsi deux types de profil d'antagoniste calcique, selon que l'effet vasculaire ou que l'effet cardiaque est prédominant (dépendant de l'affinité de l'antagoniste calcique pour les canaux vasculaires et cardiaques) :



Les dihydropyridines sont les antagonistes calciques à action vasculaire préférentielle, le verapamil a une action cardiaque préférentielle, le diltiazem se situe entre les deux.

Les antagonistes calciques sont donc des anti-hypertenseurs et des substances anti-ischémiques cardiaques pour les antagonistes calciques comme le verapamil ou le diltiazem. En effet, l'action vasorelaxante au niveau coronaire augmente le débit coronaire et l'apport en oxygène au myocarde. Les actions inotrope et chronotrope négatives diminuent la consommation myocardique en oxygène. Ces deux actions sont donc potentiellement anti-ischémiques. Cet avantage potentiel est annulé en cas de stimulation sympathique réflexe importante, ce qui est le cas avec les dihydropyridines.

Le verapamil (et d'autres antagonistes calciques) bloque la glycoprotéine P 170 responsable du transport de nombreux médicaments vers l'extérieur des cellules, notamment les médicaments anti-cancéreux vers l'extérieur des cellules cancéreuses. Une augmentation de l'expression de la protéine P170 est à l'origine d'une résistance à la chimiothérapie. On a ainsi montré in vitro que le verapamil entraînait une disparition partielle de la résistance à de nombreux anti-cancéreux. Des études cliniques suggèrent des effets similaires chez les malades.

Effets indésirables

- Hypotension artérielle (par excès d'efficacité)
- Les dihydropyridines induisent une stimulation sympathique réflexe, surtout dans le cas de celles à action courte et brutale comme la nifédipine (adalate*). D'où le développement de formes à « libération prolongée » pour fournir une « cinétique d'action amortie » et éviter les effets néfastes de « pic ».
- Œdème des chevilles : survient chez 10 à 20 % des patients au bout de quelques semaines de traitement, de mécanisme mal compris.
- Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire avec le verapamil ou le diltiazem en cas de fragilité et d'hypersensibilité des cellules du tissu nodal cardiaque aux effets des antagonistes calciques.
- Décompensation cardiaque chez l'insuffisant cardiaque par effet inotrope négatif (surtout en cas d'association avec les beta-bloquants)
- Constipation par effet relaxant intestinal

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance coronarienne.

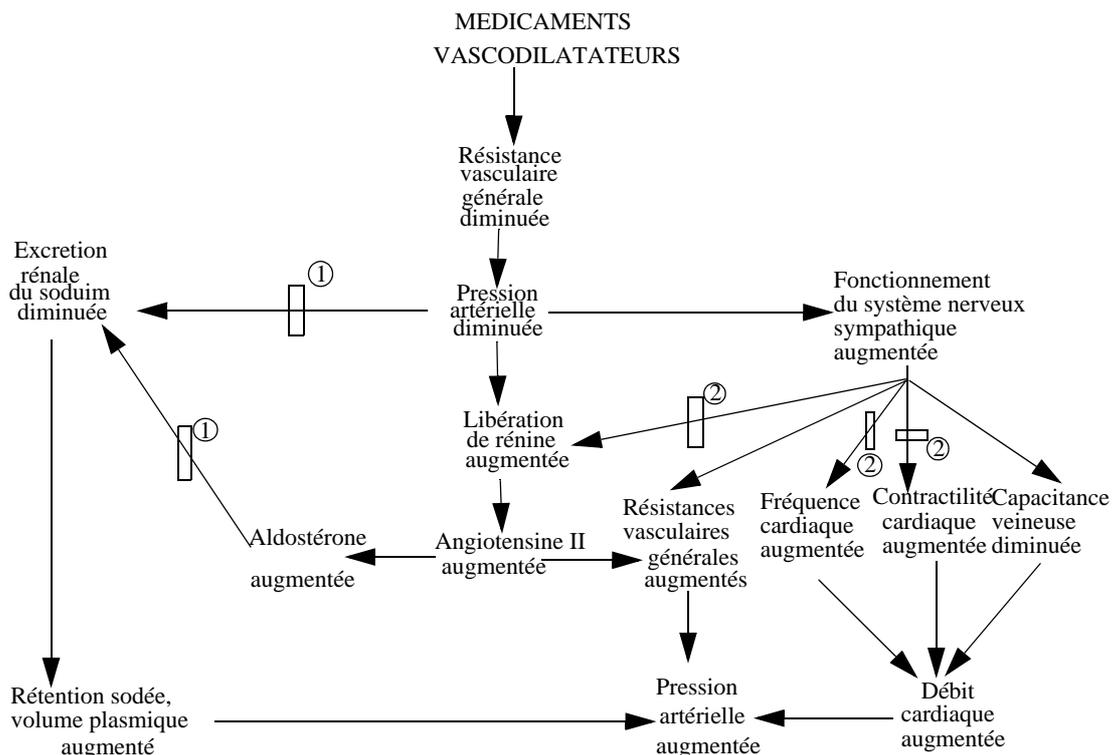
Comme anti-ischémiques en cas d'infarctus du myocarde sans onde q pour le diltiazem

Traitement chronique de l'insuffisance coronaire (surtout en cas de phénomènes de spasmes coronaires surajoutés aux lésions athéromateuses)

La nimodipine a été développée et est commercialisée pour réduire le spasme associé aux hémorragies méningées. La nimodipine aurait une affinité particulière pour les vaisseaux cérébraux.

Interaction et association

La stimulation du système sympathique et du système rénine angiotensine par les antagonistes calciques justifie leur association dans le traitement au long cours de l'hypertension artérielle avec les beta-bloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.



Réponses compensatrices à l'action des vasodilatateurs ; 1 : effet bloqué par les diurétiques, 2 : effet bloqué par les beta-bloquants

9.4.2 Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont utilisés pour leurs propriétés vasodilatatrices notamment dans le traitement des crises angineuses et dans l'insuffisance cardiaque. Bien que la trinitrine, prototype du groupe, soit utilisée dans la fabrication de la dynamite, les préparations utilisées en médecine ne sont pas explosives !!

Sont utilisés principalement la trinitrine (sous diverses présentations), le dinitrate d'isosorbide (Riordan*) et mononitrate d'isosorbide (Monitran*).

Propriétés pharmacocinétiques

Les dérivés nitrés utilisés sont des nitrates organiques qui subissent l'action des réductases hépatiques. L'effet de premier passage hépatique est très important rendant faible leur biodisponibilité par voie orale (< 10 %). Aussi, la voie sublinguale d'administration est-elle préférable pour obtenir des taux sanguins thérapeutiques. Mais dans ce cas la durée de l'effet est brève (demi-vie très courte) de l'ordre de 15 minutes. Elle est cependant tout à fait adaptée au traitement d'une crise d'angor. Quand une durée d'action plus longue est nécessaire, des préparations orales sont disponibles qui contiennent une quantité suffisamment importante de médicament ou de métabolites actifs. Les autres voies d'administration pos-

sibles pour les dérivés nitrés incluent la voie percutanée et la voie intra-veineuse.

Parmi les métabolites de la trinitrine, les dérivés dinitrate ont une action vasodilatatrice qui participe à l'effet de la trinitrine. Le métabolite 5 mononitrate d'isosorbide-dinitrate est un métabolite actif de ce dernier et commercialisé en tant que tel.

L'excrétion, sous forme de dérivés glycuronides des métabolites dénitratés, se fait en majeure partie par le rein.

Propriétés pharmacodynamiques

L'action des dérivés nitrés s'exerce exclusivement au niveau des cellules musculaires lisses. En effet, comme dans les autres tissus, les dérivés nitrés y sont dénitratés. L'oxyde nitrique (NO) qui en résulte se fixerait sur des groupements sulfhydryle pour former des groupements nitroso-thiols qui activent la guanylate cyclase. La production de GMP cyclique qui en résulte induit une relaxation de la fibre lisse par expulsion du calcium vers l'extérieur de la cellule et par déphosphorylation des chaînes légères de la myosine.

Les dérivés nitrés relâchent tous les muscles lisses. Ils n'ont pas d'effet sur les muscles squelettiques ou cardiaque. L'action vasorelaxante s'exerce à tous les niveaux : artériel, artériolaire et veineux. Il en résulte une réduction plus ou moins brutale du retour veineux et une baisse de la pression artérielle. Ces effets ont pour conséquence une réduction des conditions de charge ventriculaire, une redistribution de la circulation coronaire vers les régions sous-endocardiques (les plus sensibles à l'ischémie) et une réduction de la consommation cardiaque en oxygène. Ces effets expliquent l'action bénéfique dans l'ischémie myocardique qu'elle soit aiguë (crise angineuse) ou chronique. Ils peuvent être cependant limités par une tachycardie réflexe par stimulation baro-réflexe du système sympathique. Lors d'un traitement chronique, les effets des dérivés nitrés sont soumis à un phénomène de tolérance (tachyphylaxie) dans lequel intervient d'une part la disponibilité des composés sulfhydryles intracellulaires et d'autre part la stimulation (réactionnelle à la baisse de pression artérielle) du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'action des dérivés nitrés sur les autres fibres lisses n'a pas de conséquence clinique à cause de la brièveté de leur action.

Effets indésirables

Hypotension

Céphalées (par vasodilatation)

Tachycardie excessive par stimulation baro-réflexe

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Traitement de la crise angineuse (curatif ou en préventif avant un exercice physique) : administration sublinguale ou en spray de trinitrine.

Traitement chronique de l'insuffisance coronaire (efficacité limitée et non démontrée). Les dérivés nitrés sont dans ce cas toujours associés aux beta-bloquants.

Traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë : la trinitrine par voie intra-veineuse est le traitement de choix de l'œdème aigu pulmonaire pour réduire les pressions pulmonaires et les pressions de remplissage ventriculaire gauche lors des OAP (à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde en particulier).

La trinitrine est également fortement utilisée au cours des interventions de catéthérisme cardiaque pour dilater les artères coronaires ou lever un spasme coronaire lors des manœuvres de coronarographie ou d'angioplastie.

9.5 Médicaments inotropes positifs

Agonistes beta-adrénergiques, inhibiteurs des phosphodiésterases et digitaliques.

Les agonistes beta-adrénergiques induisent un effet inotrope positif par stimulation des récepteurs beta-adrénergiques (récepteurs beta 1 prédominants au niveau ventriculaire gauche) augmentant la synthèse d'AMPc (voir « Les agonistes bêta-adrénergiques » (voir page 171)). Les inhibiteurs des phosphodiésterases aboutissent au même résultat mais en inhibant la dégradation de l'AMPc. Les digitaliques induisent un effet inotrope par inhibition de l'ATP-ase membranaire.

9.5.1 Agonistes beta-adrénergiques

(voir également « Les agonistes bêta-adrénergiques » (voir page 171))

Agoniste beta 1 et 2 : isoprénaline (Isuprel*), Agoniste beta 1 : dobutamine (Dobutrex*).

Propriétés pharmacocinétiques

Ces substances ne sont utilisables que par voie veineuse n'étant pas résorbées par voie orale. Leur demi-vie d'élimination est très courte de quelques minutes, nécessitant une administration par perfusion intra-veineuse continue.

Propriétés pharmacodynamiques

Les agonistes beta-adrénergiques induisent un effet inotrope important (augmentation de la force des contractions cardiaques du muscle cardiaque isolé pouvant atteindre 100 %), d'instauration rapide mais soumis à tachyphylaxie de par le phénomène de désensibilisation (réduction du nombre des récepteurs membranaires lors de la stimulation chronique). Il s'accompagne d'un effet chronotrope positif surtout lorsque les deux types de récepteurs beta 1 et 2 sont stimulés. Avec l'isoprénaline, les résistances artérielles périphériques sont réduites secondairement à l'effet beta 2 vasorelaxant.

Ces effets permettent la restauration d'un débit cardiaque et de la pression artérielle lorsque ceux ci sont compromis en cas d'insuffisance cardiaque.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Ces substances sont ainsi utilisées dans les situations d'insuffisance cardiaque aiguë pour restaurer l'hémodynamique. Au cours du traitement chronique de l'insuffisance cardiaque, l'utilisation d'agonistes beta-adrénergiques s'est heurtée soit à une perte d'efficacité par désensibilisation soit à une toxicité excessive responsable de troubles du rythme cardiaque et d'une aggravation de la mortalité.

9.5.2 Inhibiteurs des phosphodiésterases

Amrinone, milrinone, enoximone (= composés bipyridines)

Propriétés pharmacocinétiques

Par opposition aux agonistes beta-adrénergiques, ces substances ont une meilleure biodisponibilité par voie orale.

Propriétés pharmacodynamiques

Ces substances induisent les mêmes effets que les agonistes beta-adrénergiques non sélectifs car ils augmentent la concentration d'AMPc intracellulaire en empêchant sa dégradation.

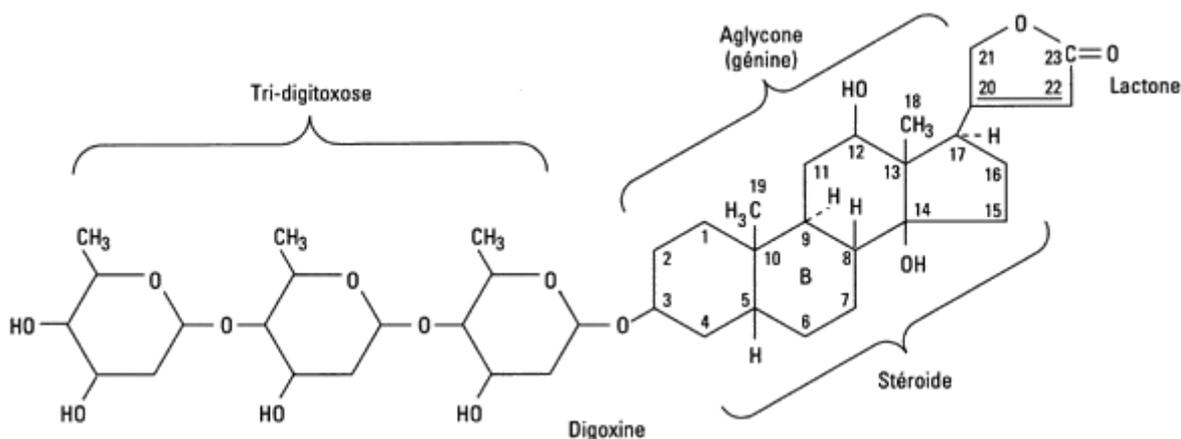
Usage et précautions d'emploi**Indications thérapeutiques**

Ces substances sont principalement utilisées dans les situations d'insuffisance cardiaque aiguë, en post opératoire et chez les patients en attente de transplantation cardiaque.

En traitement chronique au cours de l'insuffisance cardiaque, ces substances se sont avérées délétères, aggravant le pronostic (augmentant notamment la fréquence des morts subites par troubles du rythme ventriculaire).

9.5.3 Digitaliques

Digoxine (Digoxine*), digitoxine (Digitaline*)

**Propriétés pharmacocinétiques**

Connus et utilisés depuis très longtemps, les digitaliques (glucosides cardiotoniques) sont des substances d'origine naturelle contenues dans diverses plantes (digitale, scille).

Elles comportent dans leur structure un noyau stéroïde comprenant un cycle lactone et une série de sucres. Leurs propriétés pharmacocinétiques varient en fonction de leur structure. La digoxine, qui est le composé le plus utilisé, est résorbée pour 50 à 70 % par voie orale, est peu liée aux protéines plasmatiques, a une demi-vie d'élimination plasmatique de 33 heures et est éliminée principalement par le rein.

La digitoxine, plus liposoluble, a une biodisponibilité de plus de 90 % par voie orale, elle est liée à plus de 90 % aux protéines plasmatiques, sa demi-vie d'élimination est de 7 jours,

elle est éliminée principalement par métabolisme hépatique (cycle entéro-hépatique).

Propriétés pharmacodynamiques

Les digitaliques induisent un effet inotrope positif par inhibition de l'ATPase Na K ce qui aboutit à une augmentation de la quantité de calcium libérée par le réticulum sarcoplasmique lors de chaque cycle de contractions.

L'inhibition de l'ATPase Na K empêche en effet la sortie des ions Na hors de la cellule, ce qui freine le système d'échange Na - Ca⁺⁺ trans-membranaire et aboutit à une moindre sortie de calcium et donc à une surcharge calcique intra-cellulaire. Lorsque le niveau d'inhibition de l'ATPase est important, les capacités de stockage en calcium du réticulum sarcoplasmique sont débordées, le calcium s'accumule dans le cytosol. Le seuil de toxicité est alors atteint avec induction d'arythmies cardiaques par surcharge calcique intracellulaire.

Les concentrations purement inotropes sont ainsi très proches des concentrations toxiques. Les digitaliques font partie des médicaments à marge thérapeutique étroite.

A côté de ces effets cardiaques directs, l'inhibition par les digitaliques de l'ATPase Na K au niveau des cellules des baro-récepteurs aortiques et carotidiens les sensibilise à la pression artérielle, d'où une plus grande stimulation pour un même niveau de pression artérielle aboutissant à une inhibition du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal. Ces effets se traduisent par un ralentissement de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire.

Effets indésirables

Ils découlent de la toxicité digitalique au niveau des différents tissus :

Cardiaque : troubles du rythme cardiaque de tous types : bradycardie sinusale, extrasystoles, tachycardies (auriculaires ou ventriculaires), troubles conductifs (bloc auriculo-ventriculaire : allongement de l'espace PR à l'ECG, voire bloc de type II ou III).

Digestive : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée. Par action directe mais aussi par stimulation de l'area postrema du IV^{ème} ventricule (« Trigger zone »).

Plus rarement : toxicité au niveau du SNC : désorientation, hallucinations

Usage et précautions d'emploi

La posologie de la digoxine (en moyenne de 0,250 mg/j) doit être adaptée en fonction de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et donc réduite chez le sujet âgé.

Une antibiothérapie, en détruisant la flore intestinale risque d'augmenter la biodisponibilité de la digoxine en réduisant le catabolisme effectué normalement par la flore intestinale.

L'adaptation posologique peut s'aider du dosage de la digoxinémie (normale < 1ng/ml), surtout en cas de suspicion de surdosage.

Indications thérapeutiques

Insuffisance cardiaque, surtout associée à une fibrillation auriculaire avec tachycardie.

L'efficacité du traitement par la digoxine dans l'insuffisance cardiaque n'est cependant pas très importante : dans une très grande étude clinique (DIG), Il se résume à une réduction de 10 % des hospitalisations toutes causes et de 30 % des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque sans effet sur le pronostic vital (pas de réduction de la mortalité).

L'amélioration de l'état fonctionnel de l'insuffisant cardiaque par la digoxine est probable mais variable et mal évalué.

Interaction et association

Potentialisation des effets digitaliques par l'hypokaliémie et inhibition par l'hyperkaliémie

Potentialisation des effets digitaliques par l'hypercalcémie

9.6 Anti-arythmiques

9.6.1 Mécanismes et classification des troubles du rythme

Les mécanismes des troubles du rythme cardiaque sont nombreux. Leurs conséquences dépendent du contexte pathologique dans lequel ils surviennent mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La suppression des troubles du rythme par les anti-arythmiques n'est cependant pas dénuée de risque (risque pro-arythmogène en particulier).

Plusieurs mécanismes d'arythmies ont été identifiés :

Plusieurs mécanismes d'arythmies ont été identifiés :

* ralentissement de conduction → bloc | fibrose
 → réentrée | ischémie
 | infarctus

* hyper automaticité

+ normale : catécholamines

+ anormale : surcharge calcique intra-cellulaire (ischémie, intoxication digitalique)

* raccourcissement de la période réfractaire (inhomogène)

→ réentrée (Ischémie)

Pronostic :

Les conséquences d'un trouble du rythme cardiaque dépendent du contexte dans lequel ils surviennent et sont fonction de leur localisation (auriculaire ou ventriculaire).

Ainsi, le principal risque associé à une fibrillation auriculaire est celui de la formation d'un caillot et de sa migration à l'origine d'une embolie cérébrale, celui d'une tachycardie ou d'une fibrillation ventriculaire est la mise en jeu immédiate du pronostic vital.

Classification des Anti arythmiques

- Classe I : bloqueurs des canaux Na rapides (« stabilisateurs de membranes »)
- Classe II : beta-bloquants adrénergiques
- Classe III : substances prolongeant le potentiel d'action
- Classe IV : antagonistes calciques

9.6.2 Anti arythmiques de classe I

Quinidine, disopyramide, propafénone, flécaïnide etc...

Ces substances bloquent les canaux sodiques rapides. Ce blocage a les conséquences suivantes :

1. ↓ vitesse de dépolarisation initiale du Potentiel d'action (PA)
↓
↓ vitesse de propagation du PA ⇒ arrêt des rentrées
2. ⇒ ↑ seuil d'excitabilité ⇒ Ralentissement ou arrêt des hyper - automatismes
↑ seuil de fibrillation ⇒ Prévention de la fibrillation (auriculaire ou ventriculaire)
3. ⇒ Prolongation de la période réfractaire effective (PRE) ⇒ arrêt des rentrées

On a sous-classé les anti-arythmiques de classe I en trois groupes selon leur action sur la durée du potentiel d'action (en relation avec une action associée variable sur les canaux potassiques)

- prolongation PA (Ia) : Quinidine
- raccourcissement PA (Ib) : Xylocaïne
- absence de modification (Ic) : Flécaïnide

Conséquences du blocage des canaux sodiques rapides

- risque d'induction d'arythmies de type torsades de pointes si hypokaliémie et bradycardie associées
- effet inotrope négatif : ↓ [Na_i] (conséquences néfastes chez un insuffisant cardiaque)

Propriétés annexes

Certains anti-arythmiques de classe I ont des propriétés annexes :

- propriétés anti cholinergiques
ex : disopyramide (Rythmodan*)
- propriétés beta-bloquantes
ex : propafénone (Rythmol*)

Toxicité extra cardiaque

+ neurologique → Ib (Xylocaïne*)
Lidocaïne

Indications thérapeutiques des anti-arythmiques de classe I

- prévention des récives de fibrillation auriculaire
- traitement et prévention des arythmies
+ supra-ventriculaires
+ ventriculaires
- limitation
 - par l'effet pro-arythmogène

- par l'effet inotrope négatif
- pour certains
- par les effets anti-cholinergiques
 - par la toxicité neurologique

Effets indésirables

Effet pro-arythmogène, effet inotrope négatif, effets anti-cholinergiques, toxicité neurologique.

9.6.3 Anti arythmiques de classe II

- Ce groupe est représenté par les beta-bloquants (voir « Les antagonistes bêta-adrénergiques » (voir page 172))
- Action anti arythmique par action antagoniste de la stimulation beta-adrénergique

Stimulation beta-adrénergique : $[Ca_i] \uparrow$

- \uparrow automaticité sinusale
- \uparrow automaticité normale des fibres de Purkinje
- \uparrow automaticité anormale (surcharge calcique)
- \uparrow vitesse de conduction AV
- \downarrow seuil d'excitabilité |
- \downarrow période réfractaire | \Rightarrow effet pro-arythmogène
- \downarrow durée du PA |

Intérêt thérapeutique des beta-bloquants en tant qu'anti-arythmiques :

- ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire
- prévention des arythmies ventriculaires graves favorisées par la stimulation sympathique :
 - ischémie
 - en post infarctus
 - insuffisance cardiaque

9.6.4 Anti arythmiques de Classe III

Substances prolongeant la durée du PA

Le chef de file de cette catégorie de substances est l'amiodarone (cordarone*), substance iodée. C'est un anti-arythmique d'efficacité démontrée vis à vis des différents troubles du rythme ventriculaires et supra-ventriculaires. Cette action anti-arythmique a permis de réduire la mortalité suspectée d'origine rythmique sans réduire la mortalité globale chez les patients après un infarctus du myocarde ou chez les patients insuffisants cardiaques.

Propriétés pharmacocinétiques

Biodisponibilité variable par voie orale (22 à 86 % selon les sujets). L'amiodarone subit un important métabolisme hépatique de premier passage. Sa forte liposolubilité lui permet une forte diffusion tissulaire ($V_d = 65$ à 100 l/kg). Elle est métabolisée par le foie en un métabolite actif la N-déséthyl-amiodarone. Sa demi-vie d'élimination est très longue (de 20 à 100 jours).

Propriétés pharmacodynamiques

L'amiodarone possède plusieurs propriétés qui rendent compte de son action anti-arythmique.

Le blocage des canaux potassiques explique la prolongation de la durée du potentiel d'action.

La cordarone bloque également partiellement les canaux sodiques. Ces deux actions rendent compte de la prolongation de la période réfractaire.

Elle ralentit l'automatisme sinusal et freine la conduction auriculo-ventriculaire. Elle se comporte enfin comme un antagoniste non compétitif des récepteurs beta-adrénérgiques.

L'amiodarone modifie l'aspect de l'ECG :

↓ Fréquence sinusale ; ↑ PR ; ↑ QT ; Aplatissement des ondes T

Son efficacité anti arythmique a été largement démontrée à l'étage auriculaire et ventriculaire.

Effets indésirables

Effets dépendants de la dose

- Dépôts cornéens, pigmentation cutanée
- Phénomènes de photo sensibilisation
- Elévation des transaminases aux fortes doses (> 600 mg/j)
- Bradycardie sinusale
- Effet pro-arythmogène (torsades de pointe)

Effets indépendants de la dose

- Dysthyroïdie de type hyper ou hypothyroïdie (par apport d'iode)
- Neuropathie périphérique
- Fibrose pulmonaire.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Prévention des récurrences de fibrillation auriculaire

Traitement et prévention des troubles du rythme ventriculaires (extrasystoles, tachycardies)

9.6.5 Anti-arythmiques de classe IV : les antagonistes calciques

(voir section 9.4.1 page 127)

Effet anti-arythmique par réduction de la vitesse de conduction à travers le nœud auriculo-ventriculaire.

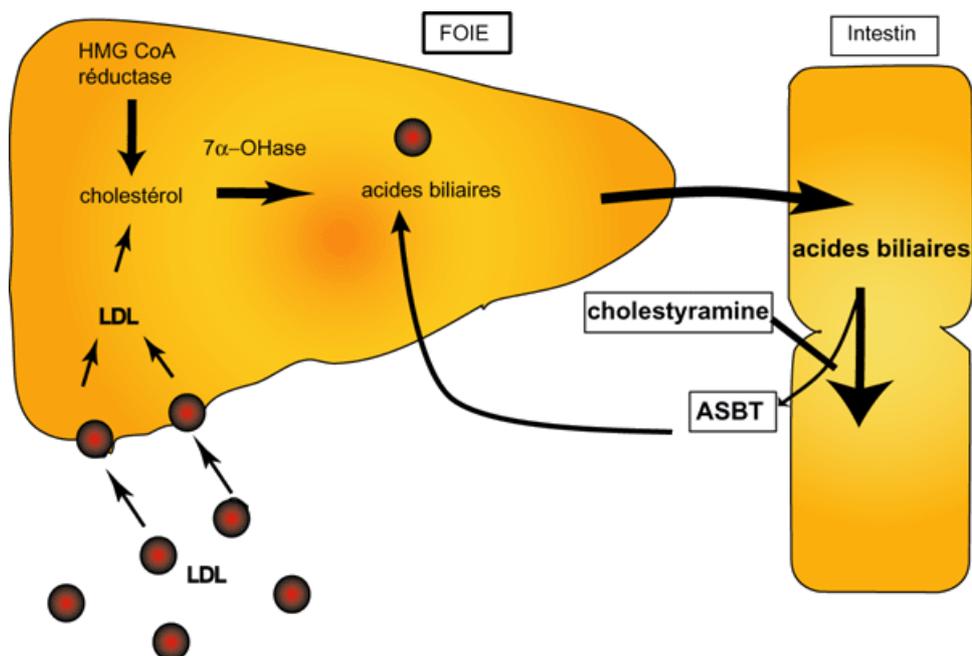
- Traitement des tachycardies jonctionnelles
- Ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire (Vérapamil, Diltiazem)
- Réduction des arythmies ventriculaires par surcharge calcique intra-cellulaire
- (ischémie) = + théorique que réel

9.7 Hypolipémiants

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une étroite relation entre le niveau du cholestérol sanguin et la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires (relation curvi-linéaire avec une forte augmentation du risque pour les niveaux élevés de cholestérol).

Les essais cliniques ont démontré que la réduction de 30 % du niveau du cholestérol sanguin (et en particulier du LDL cholestérol) obtenue avec les inhibiteurs de l'HMG CoA reductase réduisait d'autant la fréquence des complications cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde) chez les patients présentant au départ un haut niveau de cholestérol sanguin (prévention primaire) et chez les patients ayant déjà présenté un accident coronarien et un niveau modérément élevé de cholestérol sanguin (prévention secondaire).

Les substances hypolipémiantes principales sont les suivantes : Résines échangeuses d'ions, Acide nicotinique, Fibrates et inhibiteurs de l'HMG CoA réductase.



ASBT = Apical sodium bile acid transporter
D'Après G. Luc, Thérapie 2000 ; 55 : 661-668

9.7.1 Résines échangeuses d'ions

Cholestyramine (questran*)

Propriétés pharmacocinétiques

Elle fixe les acides biliaires dans la lumière intestinale et empêche leur réabsorption. Un anion chlore est libéré par les sites de fixation ammoniums quaternaires cationiques en échange des acides biliaires, mais la cholestyramine elle-même n'est pas résorbée.

Elle doit être prise en 2 ou 3 fois par jour au cours des repas, les résines fixant les sels biliaires prises entre les repas n'ont aucun effet. La posologie habituelle est de 20 g/j atteinte progressivement.

Propriétés pharmacodynamiques

Les acides biliaires sont normalement réabsorbés dans le jejunum dans une proportion d'environ 95 %. Leur excrétion peut être augmentée jusqu'à 10 fois avec la prise de cholestyramine. Le catabolisme du cholestérol est ainsi augmenté et sa résorption digestive est également diminuée. Il en résulte une diminution de la concentration intra-hépatocytaire de cholestérol. Ceci a pour conséquence l'augmentation du nombre des récepteurs membranaires de l'hépatocyte aux lipoprotéines LDL ce qui induit l'augmentation de la captation des lipoprotéines LDL par les hépatocytes. Ceci réduit les concentrations plasmatiques de LDL (baisse de l'ordre de 20 % chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote).

Les individus atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, dépourvus de ré-

cepteurs aux LDL, ne répondront pas à l'action de ce médicament.

Effets indésirables

Principalement constipation et sensation de ballonnement

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Interaction et association

Interactions avec l'action des anti-vitamines K : réduction de la résorption intestinale de vitamine K mais réduction également de la résorption des antivitamines K eux-mêmes. La surveillance du niveau d'anticoagulation doit donc être particulièrement précise en cas d'association des deux traitements.

Réduction de la résorption intestinale d'autres médicaments tels : les digitaliques, les thiazides, la levothyroxine, certaines statines, l'aspirine etc.

Réduction de la résorption des acides biliaries cholelitholytiques (acide chenodesoxycholique)

Tout médicament coprescrit avec la cholestyramine devrait donc être administré 1 heure avant ou au moins deux heures après la prise de cholestyramine.

9.7.2 Acide nicotinique

(non commercialisé en France, mécanisme d'action mal élucidé)

C'est une vitamine hydrosoluble, transformée dans l'organisme en amide, incorporé dans le nicotinamide-adénine-nucléotide (NAD). Excrété dans les urines inchangé ou sous forme de nicotinamide.

Propriétés pharmacodynamiques

L'acide nicotinique (mais pas le nicotinamide) diminue les taux plasmatiques de VLDL et de LDL chez les patients hyperlipidémiques par diminution de la sécrétion des VLDL.

Echange des ions chlore pour des acides biliaries qui sont ainsi fixés et non recyclés (↑ excrétion hépatique du cholestérol)

9.7.3 Fibrates

Gemfibrozil (Lipur*), bezafibrate (Befizal*), fenofibrate (Lipanthyl*), clofibrate (Lipavlon*).

Propriétés pharmacocinétiques

Les fibrates sont généralement bien résorbés par voie orale et sont fortement liés aux protéines plasmatiques et en grande partie métabolisés.

Propriétés pharmacodynamiques

Les fibrates abaissent la concentration plasmatique des triglycérides et celle des VLDL.

La concentration des LDL peut soit baisser, soit au contraire augmenter.

Les fibrates agissent en activant des facteurs nucléaires appelés PPAR (peroxisome proli-

ferator activating receptors) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL. L'activité de la lipoprotéine lipase est augmentée, d'où la baisse des triglycérides et des VLDS plasmatiques.

Le métabolisme des HDL est également modifié. En effet les PPARs régulent en partie les gènes des protéines majeures des HDL : Apo A I et Apo II à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de HDL.

Effets indésirables

Ont été rapportés :

- Des cas d'atteinte musculaire (myalgies diffuses) et exceptionnellement de rhabdomyolyse parfois sévères, réversibles à l'arrêt du traitement.
- Troubles digestifs, rashes cutanés, élévation des transaminases.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies (type Ia).

Interaction et association

Potentialisation de l'effet des antivitamines K (déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques)

Risque majoré de rhabdomyolyse en association avec les inhibiteurs de l'HMG Co réductase (association déconseillée).

9.7.4 Inhibiteurs de l'HMG Co A reductase (statines)

Simvastatine (Zocor*), Pravastatine (Elisor*, Vasten*), Fluvastatine (Lescol*), atorvastatine (Tahor*), cêrivastatine (Staltor*, récemment retiré du marché).

Ils représentent la principale classe des hypolipémisants.

Propriétés pharmacocinétiques

Pour la lovastatine et la simvastatine (mais pas pour les autres) ce sont les métabolites qui sont actifs. Tous sont métabolisés par le foie et subissent un effet de premier passage hépatique important.

Propriétés pharmacodynamiques

Ils inhibent le fonctionnement de l'HMG Co A réductase qui contrôle la synthèse hépatique de cholestérol en transformant l'hydroxy-méthyl-coenzyme A en acide mévalonique pré-curseur des stérols. La réduction de synthèse hépatique de cholestérol entraîne une augmentation des récepteurs à haute affinité des LDL et l'extraction par le foie des LDL et VLDL plasmatiques circulants. Il en résulte une baisse des LDL et VLDL plasmatiques. Une légère diminution des triglycérides et une modeste augmentation des HDL est également observée lors de l'administration des statines.

La réduction du taux des LDL est dose dépendante avec les différentes statines. Avec les doses habituellement préconisées, la réduction varie entre 20 et 30 % de réduction mais peut atteindre 50 % avec les fortes doses des statines les plus puissantes comme l'atorvastatine.

Effets indésirables

Toxicité hépatique : augmentation des transaminases (jusqu'à trois fois le taux normal habituellement). Ces augmentations sont souvent intermittentes et ne sont pas associées à d'autres manifestations de toxicité hépatique. Chez environ 2 % des patients, des élévations plus importantes de transaminases peuvent s'observer, imposant l'arrêt du traitement.

Myalgies traduisant une toxicité musculaire détectée par une augmentation des CPK sériques (observée chez environ 10 % des patients traités par statines).

Survenue très rare de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë favorisée par les associations médicamenteuses inhibant le catabolisme des statines : itraconazole, érythromycine et autres macrolides, ciclosporine, fibrates.

Usage et précautions d'emploi**Indications thérapeutiques**

Hypercholestérolémies pures ou mixtes

Les individus atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, dépourvus de récepteurs aux LDL, ne répondront pas à l'action des statines.

Plusieurs essais ont montré que l'administration de statines soit en prévention secondaire après un infarctus du myocarde quel que soit le niveau de cholestérol, soit en prévention primaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie, réduisait la fréquence de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Après un infarctus du myocarde, leur usage est ainsi devenu quasiment systématique, même pour les niveaux quasi normaux de cholestérol sanguin. Cependant, leur prix élevé engendre une augmentation des coûts de santé.

9.7.5 Autres médicaments utilisés au cours des traitements des hyperlipidémies

- Probucol (Lurselle*) = anti oxydant
- Maxepa* (Huiles de poisson) = apport d'acides gras poly-insaturés
- α Tocophérol (Vitamine E) = anti oxydant (Toco 500*)

Leur efficacité vis-à-vis des complications cardiovasculaires à long terme n'est pas démontrée.

9.8 Médicaments de l'hémostase

Les médicaments intervenant avec les processus de l'hémostase représentent une classe très importante de médicaments. Ils visent tous à traiter ou prévenir la formation des phénomènes de thrombose, soit intra-artérielle soit intraveineuse.

On peut distinguer :

- Les **Anti-coagulants** : héparine, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), anti-vitamine K, anti-thrombine (Hirudine), inhibiteurs du facteur X.

- Les **Anti-agrégants plaquettaires** : aspirine, ticlopidine, clopidogrel, persantine, anti GPIIb IIIa, inhibiteurs de l'adhésion plaquettaire, anti-thromboxane A2, (antagonistes et inhibiteurs de synthèse)
- Les **Thrombolytiques** : streptokinase, urokinase, activateur du plasminogène (rtPa)

Les processus à l'origine de la formation d'une thrombose sont différents en fonction de la localisation artérielle ou veineuse. Les conséquences sont également très différentes. Côté veineux, la thrombose veineuse expose principalement au risque d'embolie pulmonaire qui peut être grave voire fatale (mais rarement). Côté artériel, les conséquences d'une thrombose sont soit l'occlusion artérielle (à l'origine d'un infarctus du myocarde lorsqu'il s'agit de l'artère coronaire), soit la migration embolique à l'origine d'un accident ischémique cérébral lorsque l'embol vient boucher une artère cérébrale.

La plupart des médicaments anti-thrombotiques représentent l'exemple même des médicaments à faible marge thérapeutique car ils exposent en permanence au risque de complications hémorragiques.

Rappel des mécanismes de formation de la thrombose au niveau d'une lésion artérielle

Lésion endothéliale



1. **Adhésion des plaquettes** à la matrice protéique sous-endothéliale : fixation des récepteurs plaquettaires GPIb au facteur XIII (Von Willebrand) de cette matrice sous-endothéliale, au collagène et autres protéines d'adhésion (fibronectine, thrombospondine, laminine)



2. **Activation plaquettaire**

- Relargage d'ADP par les granules
- Synthèse et libération de THROMBOXANE A2 (à partir de l'acide arachidonique) et libération par les plaquettes
- Augmentation du contenu de la membrane plaquettaire en phospholipides anioniques



Fixation de prothrombinase (X) et de facteur VII activé par le facteur tissulaire



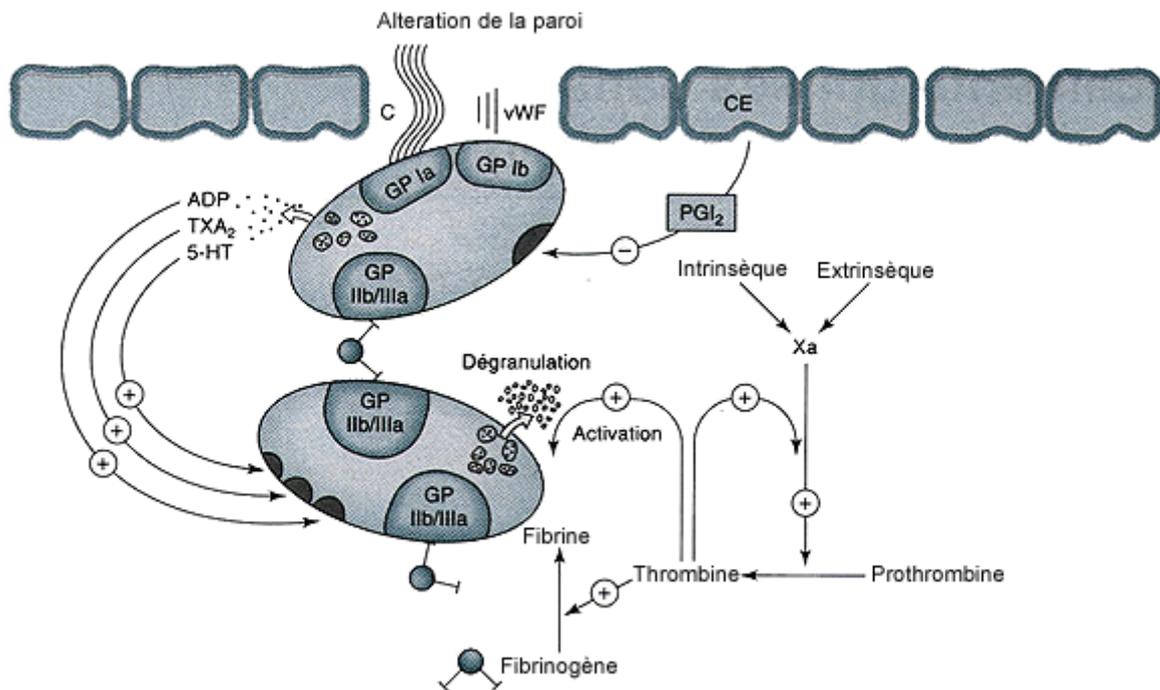
Production de THROMBINE



3. + Recrutement de plaquettes + activation plaquettaire
+ Expression de récepteurs GPIIb IIIa fonctionnels



Fixation de FIBRINOGENE ⇒ AGREGATION PLAQUETTAIRE



Formation du thrombus au site de la paroi artérielle endommagée.

Les récepteurs membranaires de la plaquette portent le récepteur glycoprotéique GP Ia auquel se lie le collagène (C), le récepteur GP Ib auquel se lie le facteur de von Willebrand (vWF) et le récepteur GPIIbIIIa auquel se lie le fibrinogène et d'autres macromolécules.

Une prostaglandine PGI₂ anti-agrégante plaquettaire est libérée par l'endothélium. Les substances agrégantes libérées par les plaquettes au cours de sa dégranulation incluent l'ADP, le Thromboxane A₂, et la sérotonine (5-HT). *Schéma d'après Katzung.*

Rappel des mécanismes de formation de la thrombose au niveau veineux

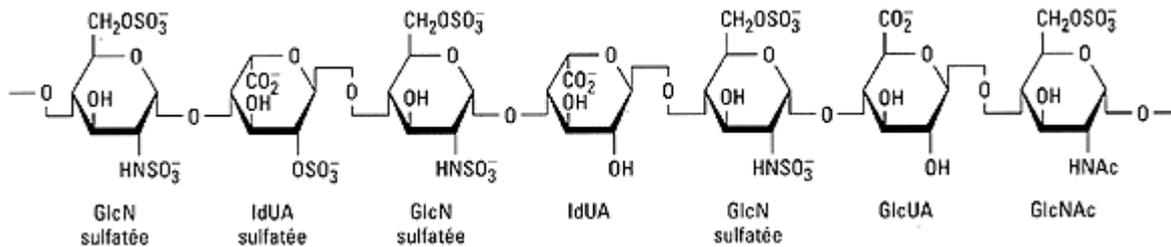
- Thrombus veineux moins riche en plaquettes que le thrombus artériel
- Thrombus veineux = fibrine + globules rouges
- **Facteurs favorisants :**
 - stase veineuse
 - activation locale de la coagulation par relargage du facteur tissulaire (pro-coagulant) au niveau de tissus lésés ou nécrosés
 - rôle moins important de la lésion vasculaire (peut-être induite notamment au cours d'une intervention chirurgicale)

Les anti-coagulants comportent principalement l'héparine et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) d'une part et les antivitamine K d'autre part.

9.8.1 Anti-coagulants : héparines

On distingue l'héparine standard (non fractionnée : héparine, calciparine) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : enoxaparine (Lovenox*), tinzaparine (Innohep*), fraxiparine (Fraxodi*), nadroparine, deltaparine.

L'héparine est une substance naturelle de structure Glycosaminoglycan, c'est-à-dire composée de chaînes comportant des résidus alternés de D-Glucosamine et d'acide uronique.



Propriétés pharmacocinétiques

L'héparine standard comme les HBPM de par leur structure ne sont pas résorbées par voie digestive. Elles sont administrées soit par voie veineuse (héparine) soit par voie sous cutanée (calciparine et HBPM). Par voie intraveineuse, l'effet anticoagulant est immédiat.

L'Héparine va se fixer sur de nombreuses protéines et structures cellulaires indépendamment de sa fixation sur l'anti-thrombine III : glycoprotéines, facteur 4 plaquettaire, fibronectine, facteur XIII (Von Willebrand), fixation sur les macrophages et les cellules endothéliales. Cette fixation non spécifique est très réduite avec les HBPM.

La cinétique de l'Héparine est ainsi non linéaire, la saturation des sites protéiques et cellulaires étant atteinte avec les fortes doses. La demi-vie de l'héparine est très courte et augmente ainsi avec les fortes doses : elle passe de 30 min à 150 min avec les fortes doses.

L'héparine est éliminée pour une grande part par fixation sur les protéines et les cellules endothéliales et macrophages et pour le reste par élimination rénale.

Les HBPM n'ayant pas de fixation non spécifique sont principalement éliminées par le rein et leur demi-vie d'élimination est plus longue autorisant une à deux administrations par jour par voie sous cutanée alors que l'héparine non fractionnée doit être administrée soit par perfusion intraveineuse (seringue électrique) soit par voie sous cutanée toutes les 12 heures.

Propriétés pharmacodynamiques

Son activité anti-coagulante est liée à une structure pentasaccharide se fixant avec une haute affinité sur l'anti-thrombine III (AT III) → changement conformationnel de l'AT III → accélère sa capacité d'inactivation de la thrombine (IIa), du facteur Xa, et d'autres facteurs de la coagulation (d'où l'effet anti-coagulant). L'héparine se lie également à un 2^{ème} cofacteur pour inactiver la thrombine

L'héparine standard est hétérogène en taille moléculaire et en activité anti-coagulante (variabilité de 50 % de l'activité anti-coagulante / unité de poids). Elle est ainsi prescrite en unités anticoagulantes et non par poids. Son activité varie en fonction de la longueur de la chaîne : les chaînes < 18 saccharides ne peuvent fixer à la fois l'anti-thrombine et la thrombine et n'ont qu'une activité anti Xa. C'est la caractéristique des HBPM par rapport à l'héparine : elles n'ont qu'une activité anti X et peu d'activité anti thrombine, alors que

l'héparine inhibe les deux.

La moindre fixation des HBPM sur les plaquettes et sur certaines protéines comme le facteur XIII procurent à ces molécules un moindre risque hémorragique pour une même activité anti-coagulante. Ceci ne veut pas dire que le risque hémorragique n'existe pas avec les HBPM.

Adaptation posologique :

- Test de coagulation in vitro pour l'héparine
 - temps de Howell
 - temps de céphaline - activé (prolongation 2 à 3 fois / témoin pour une efficacité satisfaisante)

L'adaptation des doses d'héparine standard se fait impérativement en fonction des résultats des tests biologiques.

- Test d'activité anti Xa : 0,2 à 0,6 u/ml pour les HBPM

Il n'existe pas de possibilité de dosage des molécules actives d'héparine dans le sang. On ne peut mesurer qu'une activité anti-coagulante.

Les HBPM ne prolongent pas les temps de coagulation. Une activité anti Xa dans la zone dite « thérapeutique » n'exclut pas un risque de saignement.

La posologie des HBPM doit être adaptée en fonction de la fonction rénale, et ceci en particulier chez le sujet âgé. Le dosage du facteur anti Xa n'est pas habituellement préconisé pour surveiller un traitement par HBPM, surtout lorsqu'elles sont prescrites à faibles doses en préventif.

Effets indésirables

Hémorragiques

- complications majeures
- fréquence < 5 %
- risque ↑ avec la dose surtout si :
 - lésion préalable
 - association avec anti-agrégants, thrombolytiques ou anti-thrombines
- légère augmentation du risque hémorragique au site opératoire en chirurgie orthopédique avec l'héparine en prophylaxie à faibles doses
- risque augmente avec les HBPM si la dose n'est pas réduite en cas d'insuffisance rénale.

Les complications hémorragiques des traitements par l'héparine non fractionnée peuvent être traitées par administration de l'antidote de l'héparine, le sulfate de protamine. Cet antidote administré par voie intraveineuse neutralise instantanément l'action de l'héparine non fractionnée mais 50 % seulement de l'action anti Xa des HBPM.

Thrombopénie

Les héparines peuvent induire une thrombopénie. Deux formes sont à distinguer. L'une banale par lyse plaquettaire, d'intensité modérée, fréquente, l'autre rare mais

particulièrement grave, de mécanisme immuno-allergique. Elle survient dans environ 1 % des cas. Dans ce cas, la thrombopénie ne résulte pas d'une lyse plaquettaire (mécanisme des thrombopénies le plus fréquent), ni d'un effet toxique au niveau de la moelle ; elle est la conséquence d'une agrégation plaquettaire, qui se manifeste juste avant ou après le début de la baisse des plaquettes. Si elle se produit dans une/des artères, elle peut entraîner des amputations, des infarctus, des thromboses cérébrales etc...

La constatation d'une thrombopénie sous héparine impose une réflexion **immédiate** sur ses causes possibles et sur l'intérêt de continuer ce traitement.

Cette thrombopénie immuno-allergique survient entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour. Elle impose l'arrêt de l'héparine si les plaquettes sont inférieures à 100 000/mm³ ou en baisse rapide. **Pour cette raison, un traitement par héparine impose une surveillance des plaquettes toutes les 48 heures et doit être relayé le plus tôt possible par un traitement par antivitamine K.**

Il convient donc d'éviter les traitements de longue durée.

Les thrombopénies immuno-allergiques peuvent survenir avec les HBPM, mais peut-être moins fréquemment.

En cas de thrombopénie immunoallergique à l'héparine, l'attitude thérapeutique à adopter dépendra des circonstances cliniques : arrêt de toutes façons de l'héparine sous toutes ses formes, relais par les antivitamines K ou administration d'anti-thrombine comme l'hirudine (désirudine, lépirudine) ou bien de danaparoïde.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

- Prévention des thromboses veineuses et embolies pulmonaires
→ prévention primaire et secondaire (HBPM ++)
- Pathologie coronarienne :
angor instable, infarctus du myocarde, angioplastie et stents
- Circulation extra-corporelle
- Chirurgie vasculaire
- Coagulation intra-vasculaire

Dans tous les cas, que ce soit en traitement dit « curatif » ou « préventif », la durée d'administration de l'héparine ou des HBPM ne doit pas excéder 10 jours (relais à prendre si nécessaire avec les AVK car risque de thrombopénie et coût très élevé pour les HBPM).

Pour les HBPM, en traitement curatif, l'activité anti Xa doit se situer entre 0.6 et 0.8 u/ml, pour le traitement préventif, l'activité anti Xa doit se situer entre 0.2 et 0.6 u/ml.

9.8.2 Anti-coagulants : anti-vitamines K

Les antivitamines K sont les seuls anticoagulants administrables par voie orale et utilisables en trai-

tement de longue durée. On distingue deux groupes en fonction de leur structure chimique : les dérivés coumariniques : coumadine (Warfarine dans les pays anglo-saxons), l'acenocoumarol (Sintrom*) ; et les dérivés de l'indane - dione tels la fluindione (Préviscan*).

Propriétés pharmacocinétiques

Ces produits sont généralement bien résorbés par voie digestive permettant l'administration orale. La fixation aux protéines plasmatiques est importante (> 95 %) et l'élimination principalement par métabolisme hépatique, ces deux caractéristiques expliquant les nombreuses interactions médicamenteuses rencontrées avec ces médicaments.

La demi-vie d'élimination est variable : courte avec l'acenocoumarol (8-10h), longue avec la coumadine (35h) et la fluindione (30h). En théorie, les fluctuations des concentrations à l'équilibre sont plus faibles lorsque la demi-vie est plus longue. En pratique, on ne sait pas précisément si ces différences pharmacocinétiques se traduisent par des différences cliniquement pertinentes de fluctuations d'effet entre deux prises.

Dans tous les cas, la vitesse d'obtention d'un nouvel état d'équilibre est comprise entre 4 et 5 demi-vies après toute modification de posologie.

Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Les antivitamines K bloquent le cycle d'oxydation réduction de la vitamine K Ils inhibent de manière compétitive les vitamines K réductases qui réduisent la vitamine K après son oxydation lors de la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de coagulation II, VII, IX et X (carboxylation indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs actifs de la coagulation). Synthèse de précurseurs inactifs.

Les antivitamines K ont ainsi un délai d'action, délai nécessaire à la décroissance des facteurs actifs de coagulation dont la synthèse dépend de la vitamine K : facteurs II, VII, IX et X. Ce délai est compris entre 2 et 4 jours.

On considère que la fréquence des hémorragies graves sous antivitamine K est de l'ordre de 1 % par an pour 100 patients traités.

Prévention des complications hémorragiques :

- Education et information du patient sur son traitement et ses modalités de surveillance, notamment sur les signes hémorragiques mineurs.
- Surveillance de l'INR qui doit être fait, transmis et lu.
- Pas de modifications intempestives du régime alimentaire pour éviter les modifications d'apport en vitamine K.
- Pas de coprescription sans vérifier qu'il n'y a pas d'interaction décrite.
- Tous les thérapeutes potentiels devront être mis au courant / le contenu de l'armoire à pharmacie du malade doit être réfléchi avec le médecin.

Traitement du surdosage selon le risque :

- interruption temporaire
- administration de vitamine K (10 à 20 mg en i. v. lente)
- administration de facteurs de coagulation (PPSB)
→ 1 mg / Kg en perfusion intra veineuse
- transfusions

Autres complications

Immuno allergiques (indanes-diones +)

Interactions

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les antivitamines K sont multiples. Certaines associations sont contre-indiquées formellement :

- miconazole (Daktarin*, même en gel buccal)
- salicylés à dose forte | ⇒ Potentialisation de l'anti vitamine K
- phénylbutazone (Butazolidine) |

Les associations avec les anti-agrégants plaquettaires sont à déconseiller sauf indications particulières.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Prévention des complications thrombotiques lorsqu'un risque thrombotique existe : patients en fibrillation auriculaire, prévention des rechutes de phlébites des membres inférieurs, patients porteurs de valves cardiaques artificielles, états thrombotiques des cancers, etc.

L'administration des AVK se fait fréquemment en relai du traitement par héparine.

Contre-indications

- impossibilité de surveillance du traitement
- risque hémorragique trop élevé a priori
- grossesse (1^{er} et 3^{ème} trimestre) ... *ce qui signifie d'en parler à l'avance.*
Les AVK exposent au risque de certaines malformations (donc contre-indica-

tion durant le premier trimestre) et aux complications hémorragiques fœtales (donc contre-indications pendant le dernier trimestre).

9.9 Anti-agrégants plaquettaires

Les anti-agrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes moléculaires d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire : les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file est l'aspirine qui inhibent la voie du Thromboxane A₂, les inhibiteurs de la voie de l'ADP et les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa.

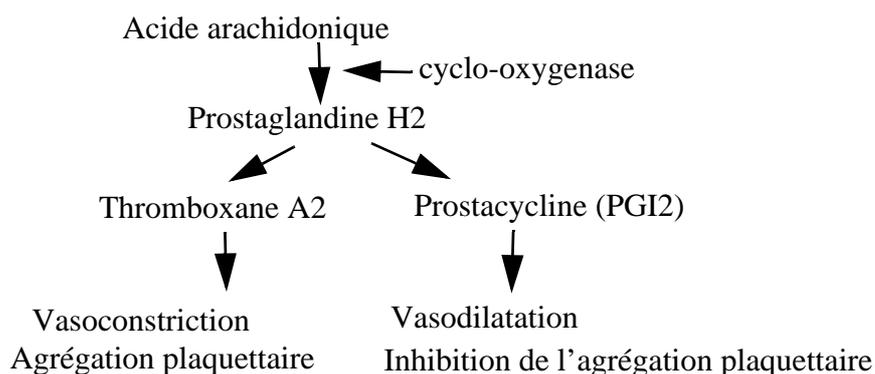
9.9.1 Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire

(uniquement de type COX 1)

- inhibition irréversible : aspirine
- inhibition réversible : anti-inflammatoires non stéroïdiens (flurbiprofène Cebutid*)

L'aspirine induit une inhibition irréversible de la cyclooxygénase de type 1 par acétylation. Cette action est à l'origine de l'ensemble des propriétés pharmacologiques de l'aspirine : propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques.

Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A₂ et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase, l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne.



Propriétés pharmacocinétiques : implications pharmacodynamiques

L'aspirine subit un très intense métabolisme de premier passage hépatique.

Elle est hydrolysée au niveau du sang et des tissus par les estérases en acide salicylique et acide acétique. Aux très faibles doses d'aspirine (30 mg/j), l'aspirine est ainsi presque com-

plètement métabolisée lors de son premier passage hépatique et seul son métabolite l'acide salicylique (inhibiteur lui-même aussi mais de manière réversible de la COX 1) se retrouve présent dans la circulation systémique.

A ces doses, l'agrégation irréversible des plaquettes s'effectue ainsi uniquement lors de son passage dans la circulation porte. Comme cette inhibition est irréversible et comme les plaquettes ne peuvent resynthétiser la cyclo-oxygénase, l'administration répétée de ces faibles doses d'aspirine va induire une inhibition cumulée de l'agrégation plaquettaire par addition lors de chaque passage des plaquettes au contact de l'aspirine dans la circulation porte. Au bout de quelques jours l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est complète et sélective, avec une inhibition minimale de la synthèse des prostaglandines dans les tissus périphériques et notamment les artères, préservant ainsi en théorie la synthèse de la prostacycline, prostanglandine vasorelaxante et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire.

Aux doses plus fortes d'aspirine, l'inhibition de la cyclo-oxygénase n'est plus sélective de la cyclo-oxygénase plaquettaire.

Effets indésirables

Ils sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Aux doses usuelles, le principal effet indésirable est l'intolérance gastrique. En effet au niveau du mucus gastrique, cette inhibition supprime l'action cytoprotectrice des prostaglandines, altère la qualité du mucus gastrique et rend la muqueuse gastrique plus sensible aux agressions de tous types. Cette gastrite est également favorisée par l'irritation directe du comprimé d'aspirine au contact de la muqueuse. La prise d'aspirine sous forme de comprimés doit ainsi se faire impérativement après désintégration du comprimé dans un verre d'eau.

Cette toxicité gastrique est responsable de gastralgies et surtout d'une gastrite érosive exposant au saignement gastrique pouvant se manifester sous forme d'hématémèse ou mélema. Une petite augmentation des pertes sanguines dans les selles est couramment associée à l'administration d'aspirine.

Aux doses antiagrégantes, l'aspirine n'induit pas les effets indésirables observés avec les plus fortes doses.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

L'aspirine en tant qu'anti-agrégant plaquettaire est indiquée dans la prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose : prévention secondaire après un infarctus du myocarde (prévention des récurrences d'infarctus), prévention des accidents ischémiques cérébraux en cas de lésions athérosclérotiques des vaisseaux cérébraux (carotides en particulier).

Les doses préconisées sont comprises entre 75 mg et 325 mg / J.

Interaction et association

Aux faibles doses utilisées pour l'effet anti-agrégant, les seules interactions à considérer sont les suivantes :

- Augmentation du risque hémorragique en association avec les Héparines et les antivitamines K
- Une inhibition des effets bénéfiques des IEC (notamment dans l'insuffisance cardiaque) a été discutée, mais aux faibles doses d'aspirine, l'importance de cette interaction reste controversée.

9.9.2 Inhibiteurs de la voie de l'ADP

Dipyridamole (Persantine*), ticlopidine (ticlid*), clopidogrel (plavix*)

Le **dipyridamole** inhibe la production d'ADP par les plaquettes, ce qui inhibe l'une des voies de l'agrégation plaquettaire. Bien qu'il soit très actif in vitro, il s'est avéré peu actif in vivo aux doses utilisables et n'apporte d'efficacité qu'en association avec l'aspirine ou avec les antivitamines K. Une association de dipyridamole 200 mg et d'aspirine 25 mg est commercialisée sous le nom d'Asasantine* mise sur le marché avec l'indication de prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

C'est également à fortes doses un vasodilatateur coronaire, par inhibition de la dégradation de l'adénosine.

Ticlopidine et clopidogrel

Ces deux substances sont particulièrement efficaces pour inhiber l'agrégation plaquettaire. Elles inhibent la fixation l'adénosine diphosphate (ADP) sur son récepteur plaquettaire. La ticlopidine, exposant au risque très grave mais rare d'agranulocytose est progressivement remplacée actuellement par le clopidogrel qui exposerait moins à un tel risque.

Le clopidogrel s'est avéré d'efficacité légèrement supérieure à l'aspirine dans la prévention secondaire des complications de l'athérosclérose. La ticlopidine et le clopidogrel sont particulièrement utilisés au cours des interventions d'angioplastie coronaire avec mise en place des stents intra-coronaires pour éviter les complications thrombotiques.

Ce sont des pro-drogues, nécessitant leur transformation en métabolites actifs par oxydation.

Effets indésirables

- Risque hémorragique

- Rare neutropénie ou thrombocytopénie

- Troubles digestifs

- Elévation des transaminases (contre indication en cas d'insuffisance hépatique sévère)

9.9.3 Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa du fibrinogène sur les plaquettes

Abciximab (Reopro*).

C'est un anticorps monoclonal inhibant la fixation du fibrinogène sur les plaquettes, bloquant ainsi la dernière étape essentielle de l'agrégation plaquettaire.

Il est administré (en association à l'héparine et à l'aspirine) en bolus intraveineux suivi d'une perfusion intraveineuse au cours des angioplasties coronaires à haut risque de complications thrombotiques en particulier lors d'implantation complémentaire de stent. Il est également indiqué au cours des syndromes d'angor instables chez lesquels une angioplastie coronaire est programmée, pour réduire la survenue d'infarctus du myocarde.

Le principal risque rencontré avec son utilisation est le risque hémorragique.

9.10 Thrombolytiques

Streptokinase, urokinase, activateur du plasminogène : alteplase, reteplase.

Les thrombolytiques lysent les caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène.

La streptokinase est une protéine qui se combine avec le pro-activateur du plasminogène. L'urokinase est une enzyme humaine synthétisée par le rein qui transforme directement le plasminogène en plasmine active.

Le plasminogène peut également être activé de façon endogène par les activateurs du plasminogène (t-PA). Ces activateurs activent de façon préférentielle le plasminogène lié à la fibrine, ce qui (en théorie) confine la fibrinolyse au thrombus et évite une activation généralisée. Le t-PA humain est fabriqué par génie génétique (alteplase et reteplase).

Propriétés pharmacocinétiques

Ces substances ne sont administrées que par voie intra-veineuse ou intra-artérielle par bolus suivi d'une perfusion continue de 24 à 72 heures selon les substances et les indications.

Effets indésirables

Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation, avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intra-cérébrale.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Ils sont utilisés par voie intra-veineuse ou intra-artérielle dans le traitement de certaines embolies pulmonaires graves, des thromboses veineuses centrales profondes (veine cave supérieure, veine ilio-fémorale) et des occlusions coronaires aiguës (reperméabilisation coronaire dans les premières heures d'un infarctus du myocarde).

Contre-indications

Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de lésion sévère du SNC. Hémorragie en cours ou risque hémorragique, HTA sévère, traumatisme ou intervention chirurgicale récente, etc.

Chapitre 10

Systeme nerveux autonome

Les images de ce chapitre sont extraites du livre

Pharmacologie Fondamentale et Clinique

B.G. Katzung (Université de Californie)

1150 pages - 7^{ème} édition

Edition Piccin (Padoue - Italie)

Nous remercions le docteur Piccin pour les autorisations qu'il nous a accordées.

10.1 Les médicaments qui agissent sur le système sympathique

10.1.1 Introduction

Le système nerveux autonome assure la régulation du fonctionnement des différents organes. Il comporte deux parties : le système sympathique et le système para-sympathique.

Le système sympathique prend naissance dans les centres bulbaires d'où partent des fibres pré-ganglionnaires qui sortent du tronc cérébral et de la moelle épinière. Elles aboutissent aux ganglions para et pre-vertébraux de chaque côté de la moelle épinière ou à la médullosurrénale qui fabrique et peut libérer de l'adrénaline (epinephrine en anglais).

Des ganglions partent les fibres post-ganglionnaires sympathiques qui libèrent de la noradrénaline (norepinephrine en anglais) qui va stimuler deux types de récepteurs, les récepteurs alpha et beta-adrénergiques. Quelques rares fibres sympathiques post ganglionnaires libèrent de la dopamine ou de l'acétylcholine.

L'intervention pharmacologique est possible à tous les niveaux.

10.1.2 Structure, rôle physiologique

10.1.2.1 Centres

Leur rôle est de moduler l'activité du système sympathique qui innerve tous les organes. Le système sympathique régule en particulier le fonctionnement du cœur et des vaisseaux et le niveau de pression artérielle. Les informations sur le niveau de pression artérielle parviennent aux centres par des fibres issues des baro-récepteurs aortiques et carotidiens (nerfs de Ludwig-Cyon) qui, via le noyau du tractus solitaire vont exercer une inhibition de l'activité des centres sympathiques et stimuler le centre du système parasympathique.

Au niveau du système nerveux central, une modulation de l'activité des centres sympathiques bulbaires peut s'effectuer par :

- des récepteurs alpha adrénergiques
- des récepteurs aux imidazolines (au niveau du noyau réticulé latéral)
- des récepteurs de la sérotonine

La stimulation de récepteurs alpha centraux, ou de récepteurs centraux aux imidazolines diminue le tonus sympathique.

10.1.2.2 Ganglions

La transmission ganglionnaire est complexe et les implications pharmacologiques y sont peu importantes avec les médicaments actuels.

Le neurotransmetteur libéré au niveau ganglionnaire est l'acétylcholine qui stimule plusieurs types de récepteurs et principalement :

- les récepteurs nicotiques typiques du ganglion et de la glande surrénale dont la stimulation induit dépolarisation et transmission.

Certaines substances (ganglioplégiques) bloquent de façon compétitive ces récepteurs nicotiques ganglionnaires. Utilisés auparavant comme anti-hypertenseurs, ils ont été abandonnés à cause de leurs effets indésirables secondaires au blocage de 2 systèmes sympathique (hypotension orthostatique, troubles sexuels) et para-sympathique (rétention d'urine, constipation, sécheresse de la bouche, aggravation d'un glaucome).

10.1.2.3 La fibre sympathique post-ganglionnaire

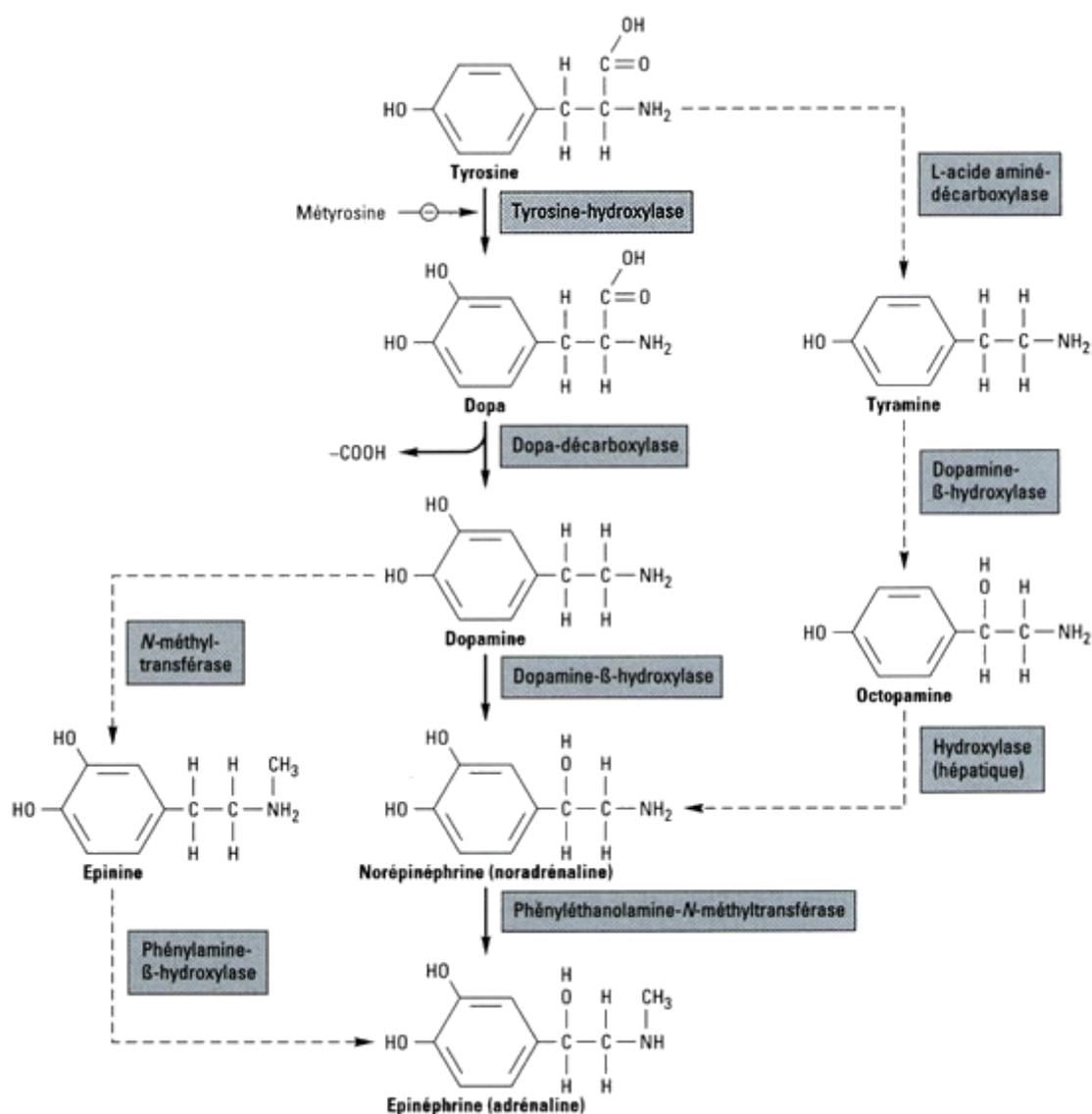
a. Synthèse et libération de la noradrénaline

Cette synthèse s'effectue à partir de la tyrosine, acide aminé apporté par l'alimentation. Elle est incorporée dans la fibre post ganglionnaire par un transporteur spécifique (transport membranaire couplé au sodium). Elle est hydroxylée en DOPA par la tyrosine hydroxylase, puis transformée en DOPAMINE sous l'action de la Dopa-decarboxylase. La dopamine est

ensuite transformée en noradrénaline sous l'action catalytique de la dopamine beta-hydroxylase. La noradrénaline ainsi synthétisée est concentrée dans les granules de stockage. Ces derniers libèrent par exocytose leur contenu dans l'espace synaptique lors de l'arrivée de l'influx nerveux (potentiel d'action propagé le long de la fibre).

Au niveau de la glande medullo-surrénale (directement stimulée par l'acetylcholine libérée par les fibres splanchniques comme au niveau des ganglions) la noradrénaline est méthylée en adrénaline.

La tyrosine hydroxylase est l'étape limitante. Elle est soumise à un rétro-contrôle négatif par les concentrations intracytoplasmiques de noradrénaline. Elle est stimulée en cas de stimulation sympathique chronique.



Le stockage dans les granules :

C'est un processus actif, qui peut être inhibé par des substances comme la réserpine. Cette in-

hibition expose la noradrénaline à être dégradée par la mono-amine oxydase neuronale et inhibe la tyrosine hydroxylase. On obtient ainsi une déplétion des stocks et une diminution de la quantité de noradrénaline synthétisée et libérée par les terminaisons sympathique : le tonus sympathique diminue. La réserpine a ainsi été utilisée pour faire baisser la pression artérielle dont le niveau dépend de l'activité sympathique. Elle inhibe également le stockage granulaire au niveau des neurones centraux dopaminergiques et sérotoninergiques induisant un effet de type neuroleptique et déresseur de l'humeur. Elle n'est cependant plus commercialisée.

Notion de faux neurotransmetteur :

Certaines substances comme l'alpha-methyl-noradrénaline (synthétisée dans la fibre sympathique à partir de l'alpha-methyl-dopa) peuvent être incorporées dans les granules de stockage à la place de la noradrénaline et prendre ainsi la place du transmetteur physiologique. Lors de la libération du contenu des granules dans l'espace synaptique, l'effet de stimulation des récepteurs adrénergiques sera moindre car l'alpha-methyl-noradrénaline induit un effet plus faible que la noradrénaline (c'est un agoniste partiel).

On obtient ainsi une moindre efficacité de la stimulation sympathique. L'alpha methyl dopa a ainsi été pendant longtemps utilisée comme anti-hypertenseur.

b. Devenir de la noradrénaline après libération par les terminaisons sympathiques

Stimulation des récepteurs pre et post synaptiques, recaptage, dégradation

Après libération dans l'espace synaptique, la noradrénaline stimule les récepteurs post-synaptiques alpha et beta, diffuse dans les espaces extra-synaptiques (re-uptake 2) et y subit une dégradation mais elle est également en grande partie recaptée activement (re-uptake 1) par les terminaisons pre-synaptiques pour y être soit dégradée (mono-amine oxydase) soit re-stockée (pour une faible part).

Certaines substances sont dites sympathomimétiques indirectes car elles induisent la libération de noradrénaline à partir de ses sites de stockage : par exemple ce sont la tyramine, l'éphédrine, les amphétamines (psychotropes stimulants et anorexigènes) actives par voie orale. Dans un premier temps ces substances induisent un effet de type noradrénergique (périphérique mais aussi au niveau des systèmes noradrénergiques centraux induisant une stimulation de l'éveil et des effets anorexigènes) car elles passent la barrière hémato-encéphalique après leur administration par voie orale. Dans un deuxième temps, de part la vidange des granules de stockage, l'effet de ces substances s'épuise : l'effet d'une même dose diminue (tachyphylaxie).

Le recaptage actif (re-uptake 1) par les terminaisons neuronales (sympathiques périphériques et fibres noradrénergiques centrales) peut être inhibé par des substances comme les amphétamines, la cocaïne, et les composés comme les imipramines. Cette inhibition par les amphétamines du re-uptake de la noradrénaline participe à leur action car elle aboutit à l'augmentation des concentrations de noradrénaline au niveau de l'espace synaptique et donc disponible pour stimuler les récepteurs noradrénergiques alpha et beta. Les composés imipraminiques inhibent également le recaptage de la sérotonine au niveau des neurones sérotoninergiques centraux. Par cette inhibition du recaptage de la noradrénaline et surtout de la sérotonine, les imipraminiques ont une action anti-dépressive mise à profit extensivement en thérapeutique.

c. **Modulation de la transmission par les récepteurs pré-synaptiques**

La noradrénaline module elle-même sa libération par les terminaisons noradrénergiques en stimulant des récepteurs localisés en pre-synaptique (auto-récepteurs) : certains de ces récepteurs vont stimuler la libération, d'autres au contraire vont l'inhiber.

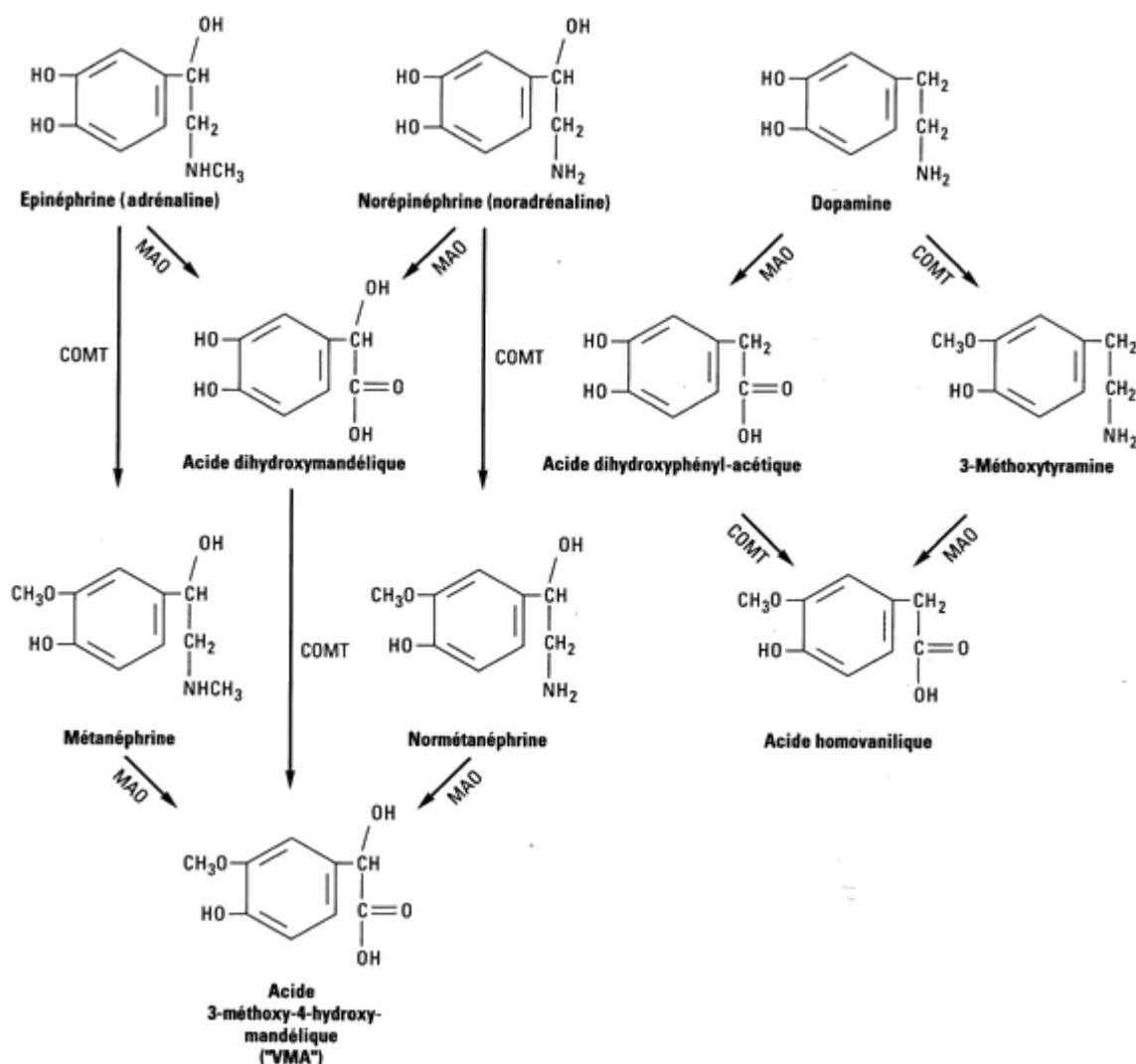
Récepteurs pre-synaptiques :

| | |
|---|--|
| Augmentent la libération de Noradrénaline | angiotensine II, beta 2 adrénergiques |
| Diminuent la libération de Noradrénaline | M2 (muscarinique), A2 (adénosine), alpha-2 adrénergiques, récepteurs du neuropeptide Y, des prostaglandines E 2, du GABA, etc... |

d. **Dégradation de la Noradrénaline par les monoamine oxydases (MAO) et par la catechol-o-methyl transférase (COMT)**

Les MAO et COMT dégradent les catécholamines (noradrénaline, dopamine et adrénaline). Ces deux enzymes agissent successivement soit d'abord MAO soit d'abord COMT. L'action de la MAO sur la noradrénaline produit l'acide dihydroxymandélique, celle de la COMT produit la normétanéphrine (métanéphrine pour l'adrénaline). Le métabolite final est l'acide 3-methoxy-4-hydroxy mandélique (VMA) (cf figure).

Ces métabolites étant excrétés dans l'urine, une estimation du renouvellement des catécholamines peut être obtenue en déterminant les quantités excrétées dans les urines sur 24h (VMA et métanéphrines totales).



On distingue deux types de monoamine oxydases : la MAO A et B. La MAO A dégrade toutes les catécholamines, la sérotonine ainsi que les amines apportées par l'alimentation comme la tyramine (amine d'action sympathomimétique indirecte) synthétisée à partir de la tyrosine. Elle est ubiquitaire, localisée en particulier dans l'intestin, le placenta et les neurones.

La MAO B métabolise les catécholamines (dopamine en particulier) mais pas la sérotonine. La MAO A joue donc le rôle physiologique de protection vis à vis de l'apport exogène en amines sympathomimétiques.

Certaines substances sont inhibitrices de la MAO (IMAO) : les IMAO sont soit réversibles, soit irréversibles, non spécifiques ou spécifiques de la MAO A ou de la MAO B.

Les IMAO A peuvent être utilisés pour leur action d'inhibition de la dégradation de la sérotonine au niveau du SNC (action de type anti-dépressive) : moclobémide (Moclamine*), toloxatone (Humoryl*).

Les IMAO B peuvent être utilisés pour leur action d'inhibition de la dégradation de la dopamine (action bénéfique dans la maladie de parkinson par prolongation les effets de la L-dopa) : sélégiline (Deprenyl*).

Les IMAO A (surtout les irréversibles) exposent à ce qu'on a appelé l'effet « fromage » : L'apport de tyramine par certains fromages expose aux effets sympathomimétiques de la tyramine si sa dégradation physiologique par la MAO A est inhibée (crises hypertensives). Ces complications ont réduit l'utilisation des IMAO A ou non sélectifs irréversibles. Certaines substances inhibent la COMT. Elles ont été développées pour leur intérêt dans la maladie de Parkinson : entacapone, tolcapone. Elles sont administrées en association avec la L-Dopa, pour limiter la dégradation de la L-dopa et de la dopamine.

10.1.3 Les récepteurs adrénérgiques, agonistes et antagonistes

Les récepteurs adrénérgiques sont de deux types dénommés alpha et beta adrénérgiques. L'identification de leur structure et de leur mode de fonctionnement a bénéficié des développements récents de la biologie moléculaire. Mais leur histoire remonte au début du XX^{ème} siècle.

Dale (1906) part de « l'inversion » des effets de l'adrénaline par certaines substances : l'adrénaline contracte le muscle utérin de lapine, mais le relaxe en présence d'alcaloïdes (= extraits par l'alcool) de l'ergot de seigle. Il émet l'hypothèse de deux types de récepteurs adrénérgiques.

Alquist (1948) observe que l'ordre de classement de la puissance de plusieurs molécules (adrénaline, noradrénaline, isoprénaline, alphanéthyl noradrénaline, alphanéthyladrénaline) n'est pas le même selon les effets observés au niveau de différents organes tels le cœur, les vaisseaux, l'intestin, l'utérus et suggère l'existence de récepteurs différents qu'il appelle alpha et beta : les récepteurs alpha induisant un effet de type « contracteur » sauf au niveau de l'intestin, et un effet de type relaxant (sauf au niveau cardiaque). L'ordre de puissance pour les récepteurs alpha étant dans l'ordre décroissant :

adrénaline > noradrénaline > isoprénaline

et pour l'effet beta :

isoprénaline > adrénaline > noradrénaline.

Les récepteurs beta-adrénérgiques ont été ensuite classés en beta 1 et 2 selon le même principe d'ordre de puissance ou plus précisément d'affinité :

L'affinité est actuellement définie par l'inverse de la constante de dissociation K_d , concentration réalisant une occupation de 50 % des récepteurs. L'affinité exprime la capacité d'un ligand à se fixer sur un récepteur. Plus il se fixe facilement, c'est à dire à faibles concentrations, plus son affinité est grande, plus faible sera le K_d .

L'ordre d'affinité pour les récepteurs beta 1 est le suivant :

Isoprénaline > adrénaline = noradrénaline

Pour les récepteurs beta 2, l'ordre d'affinité est :

l'isoprénaline > adrénaline > noradrénaline

La proportion de récepteurs beta 1 ou 2 varie en fonction des tissus. Ainsi au niveau cardiaque, les récepteurs beta 1 sont prédominants. Au niveau des vaisseaux et des bronches, ce sont les récepteurs beta 2 qui dominent.

Grâce aux récents développements de la biologie moléculaire, on a pu identifier deux autres types de récepteurs beta adrénérgiques, les récepteurs beta 3 et beta 4.

10.1.3.1 Les récepteurs alpha-adrénergiques

Ils ont été subdivisés en alpha 1 et 2 selon leurs affinités différentes pour divers agonistes et antagonistes.

| alpha 1 | alpha 2 |
|---|--|
| Haute affinité pour la methoxamine (agoniste) la prazosine (antagoniste) | haute affinité pour la clonidine (agoniste) la yohimbine et le piperoxane (antagonistes) |
| Couplage G protéine \Rightarrow phospholipase C : production d'Inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycerol | Couplages — G protéine inhibitrice de l'adénylcyclase : l'AMPC diminue — échangeur Na-H — canaux calciques |

Les récepteurs alpha adrénergiques 1 et 2 ont encore été sous divisés en A et B selon leur niveau d'affinité pour différents ligands : la prazosine pour les récepteurs alpha 2 (A basse affinité, B haute affinité).

Au niveau du système sympathique, les récepteurs adrénergiques alpha 1 sont majoritairement post synaptiques alors que les récepteurs alpha 2 sont majoritairement pre-synaptiques.

Au niveau des récepteurs adrénergiques du système nerveux central, les récepteurs alpha 2 sont prédominants.

Ces différentes localisations expliquent qu'une substance interagissant avec les récepteurs alpha adrénergiques aura des effets différents en fonction des récepteurs qu'elle pourra stimuler ou bloquer.

Le nombre exact de sous types de récepteurs alpha qui s'expriment réellement dans les tissus humains est incertain, mais on a démontré l'existence de sous types de récepteurs alpha dans des tissus ou l'on ne connaît pas encore l'importance physiologique ou pharmacologique de ce sous type. Ces résultats suggèrent la possibilité de mise au point de nouveaux médicaments pour mettre à profit l'expression d'un sous type de récepteurs dans un tissu cible unique. Par exemple, la détermination des vaisseaux sanguins qui expriment tel ou tel sous type de récepteurs alpha 1 et 2 pourrait aboutir au développement de médicaments ayant une sélectivité pour certains lits vasculaires comme par exemple les circulations splanchniques ou coronaires.

1. Effets de la stimulation des récepteurs

— Effets de la stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques

Contraction des fibres lisses :

- fibres vasculaires (\uparrow *Pression artérielle et des résistances périphériques*)
- trigone vésical (*favorise la miction*)
- col de la vessie et urètre (*favorise la continence vésicale et évite l'éjaculation*)

rétrograde)

- intestin : contraction des muscles des sphincters (*facilite l'évacuation*)
- muscle dilatateur de l'iris (\Rightarrow mydriase)
- muscle lisse pilomoteur (hérisse le poil)

Cœur : augmente la force des contraction (très faible effet chez l'homme)

Glycogénolyse hépatique (\uparrow glycémie)

— **Effets de la stimulation des récepteurs alpha 2 périphériques**

- Contraction de certaines fibres lisses vasculaires (fibres non innervées)
- Adipocytes : inhibition de la lipolyse
- Relaxation du muscle lisse intestinal (par réduction de la libération d'acétylcholine : action alpha-adrénergique pre-synaptique).
- Diminution de la sécrétion d'eau et de sel (mis à profit dans le traitement de certaines diarrhées comme celle induite par le choléra)
- Stimulation de l'agrégation plaquettaire
- Diminution de la sécrétion de rénine
- Diminution de la libération de noradrénaline (effet pré-synaptique)
- Diminution de la sécrétion d'insuline

— **Effets de la stimulation des récepteurs alpha 2 centraux**

- Sédation
- Réduction du tonus sympathique (baisse de pression artérielle)
- Réduction de la sécrétion de certaines glandes exocrines comme les glandes salivaires (induisant une sécheresse de la bouche)

Tableau récapitulatif des effets de la stimulation des récepteurs du système sympathique et para-sympathique (d'après Katzung)

| Organe | Effet | | | |
|--|----------------------------------|--|--------------------------------------|----------------|
| | Sympathique | | Parasympathique | |
| | Action | Récepteur | Action | Récepteur |
| Œil Iris Muscle radial Muscle circulaire Muscle ciliaire | Contracte [Relâche] | α_1 β | Contracte Contracte | M_3 M_3 |
| Cœur Nœud sinusal Foyer arythmogènes ectopiques Contractilité | Accélère Accélère Augmente | β_1, β_2 β_1, β_2 β_1, β_2 | Ralentit Diminue (oreillette) | M2 M2 |

| Organe | Effet | | | |
|---|--|--|---|----------------------------------|
| | Sympathique | | Parasympathique | |
| | Action | Récepteur | Action | Récepteur |
| Vaisseaux sanguins Peaux, vaisseaux splanchniques Vaisseaux des muscles squelettiques Endothélium | Contracte Relâche [Contracte] Relâche | α β_2 α M_3 | Libère de l'EDRF | M_3 |
| Muscle lisse bronchiolaire | Relâche | β_2 | Contracte | M_3 |
| Tractus gastro-intestinal Muscle lisse Parois Sphincters Sécrétion Plexus myentérique | Relâche Contracte | α_2, β_2 α_1 | Contracte Relâche Augmente Active | M_3 M_3 M_3 M_1 |
| Muscle lisse génito-urinaire Paroi vésicale Sphincter Utérus gravide Pénis, vésicules séminales | Relâche Contracte Relâche Contracte Ejaculation | β_2 α_1 β_2 α α | Contracte Relâche Contracte Erection | M_3 M_3 M_3 M |
| Peau Muscle lisse pilo-moteur Glandes sudoripares Thermo-régulatrices Apocrines (stress) | Contracte Augmente Augmente | α M α | | |
| Fonctions métaboliques Foie Foie Cellules graisseuses Rein | Néoglucogenèse Glycogénolyse Lipolyse Libération de rénine | β_2, α β_2, α β_3 β_1 | | |
| Terminaisons nerveuses autonomes | | | | |
| Sympathiques | | | Diminue la libération de norépinéphrine (NE) | M |
| Parasympathiques | Diminue la libération d'acétylcholine | α | | |

2. Agonistes alpha-adrénergiques

- **Agonistes alpha 1**

Les agonistes alpha 1 adrénergiques ont été principalement utilisés comme réactifs pharmacologiques. Ils sont actuellement utilisés en thérapeutique essentiellement comme agents vasoconstricteurs locaux.

Ce sont : la phényléphrine, la méthoxamine, la midodrine (phénylpropanolamine, récemment retirée du marché).

La noradrénaline stimule également les récepteurs alpha mais aussi beta 1 adrénergiques. L'adrénaline stimule les récepteurs alpha, beta 1 et beta 2 adrénergiques.

Propriétés pharmacocinétiques

Très peu résorbés par voie digestive, ils peuvent être administrés soit par voie locale (nasale, sous cutanée, gingivale) soit par voie intraveineuse. Leur demi-vie d'élimination plasmatique est courte (moins d'une heure).

Propriétés pharmacodynamiques

Ils induisent les effets de la stimulation des récepteurs alpha 1 adrénergiques. Administrés par voie intraveineuse, ils induisent ainsi une augmentation de la pression artérielle secondaire à l'effet vasoconstricteur. Ceci entraîne une stimulation des barorécepteurs, d'où baisse de la fréquence cardiaque, par baisse du tonus sympathique et augmentation du tonus vagal.

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Les agonistes alpha ont été utilisés en IV pour restaurer une pression artérielle trop basse mais la vasoconstriction périphérique diminuant la perfusion tissulaire, Ils ne sont utilisés que dans certaines circonstances particulières d'état de choc pour restaurer la pression artérielle.

Ils sont utilisés principalement comme vasoconstricteurs locaux (en cas de rhume ou de rhinite pour diminuer la congestion vasculaire nasale).

Leurs propriétés vasoconstrictrices sont également mises à profit pour réduire la diffusion des anesthésiques locaux (stabilisants de membranes) et augmenter ainsi leur durée d'action. Dans ce cas c'est l'adrénaline qui est utilisée en association par exemple avec la xylocaïne.

La midodrine est commercialisée pour traiter spécifiquement certaines éjaculations rétrogrades (effet bénéfique obtenu par contraction du sphincter vésical).

Effets indésirables des vasoconstricteurs nasaux

- possible effet rebond d'hyperhémie (après l'arrêt), atteintes ischémiques de la muqueuse nasale
- hémorragies intra-cérébrales (ayant motivé le retrait de la phenylpropanolamine).

- **Agonistes alpha-2**

La principale substance agoniste alpha 2 utilisée en thérapeutique est la clonidine (Catapressan*).

Propriétés pharmacocinétiques

La clonidine est bien résorbée par voie orale et diffuse largement dans l'organisme et passe en particulier la barrière hémato-encéphalique et diffuse au niveau du système nerveux central.

Sa demi vie d'élimination est de l'ordre de 8 heures et permet une administration par jour lors d'un traitement chronique anti-hypertenseur.

Propriétés pharmacodynamiques

Elle diminue la pression artérielle par réduction du tonus sympathique central et réduit la fréquence cardiaque par stimulation simultanée du tonus para-sympathique. Cependant, la clonidine n'empêche pas le fonctionnement du baro-reflexe permettant notamment le maintien de la pression artérielle lors du passage en position debout. Elle n'induit ainsi pas d'hypotension orthostatique. Les effets centraux de la clonidine sont secondaires à la stimulation des récepteurs alpha 2 centraux (bulbaires) et des récepteurs aux imidazolines situés au niveau du noyau réticulé latéral.

La stimulation des récepteurs alpha adrénergiques centraux par la clonidine induit de plus une sédation et une réduction des sécrétions salivaires.

La stimulation des récepteurs alpha 2 adrénergiques vasculaires post synaptiques induit potentiellement une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle. Celle-ci n'apparaît que dans certaines conditions expérimentales : administration intraveineuse rapide ou lorsque l'effet sur les récepteurs alpha 2 centraux ne peut exercer son action d'inhibition du tonus sympathique (section de moelle par exemple).

Effets indésirables

Sédation, sécheresse de la bouche, dépression. Effet rebond potentiel à l'arrêt du traitement : l'arrêt d'un traitement prolongé par la clonidine peut provoquer une crise hypertensive due à une augmentation de l'activité sympathique (effet « rebond » : augmentation de la pression artérielle au dessus du niveau initial).

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

- La clonidine et les agonistes alpha-2 adrénergiques agissant au niveau du système nerveux central sont utilisés principalement comme anti-hypertenseurs.
- Traitement de la diarrhée chez les diabétiques ayant une neuropathie du système nerveux autonome.
- Traitement du sevrage chez les toxicomanes.

Interaction et association

Un traitement concomitant avec des antidépresseurs imipraminiques peut bloquer l'effet anti-hypertenseur de la clonidine (par effet alpha-bloquant des imipraminiques).

3. Antagonistes alpha-adrénergiques

• Antagonistes Alpha-1

Les substances alpha-bloquantes qui sont utilisées sont soit alpha 1 et 2 bloquantes (phentolamine) soit alpha 1 bloquantes préférentielles (prazosine, urapidil, alfuzosine).

Propriétés pharmacodynamiques

Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques relaxe les vaisseaux ce qui abaisse la pression artérielle (baisse des résistances artérielles) et induit une ta-

chycardie par mise en jeu du baro-réflexe.

- L'effet hypotenseur s'accompagne d'une hypotension orthostatique par blocage des effets alpha-adrénergiques lors du passage en position debout.
- La tachycardie induite par la stimulation baro-réflexe est surtout présente avec les substances alpha 2 bloquantes par augmentation de la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques. Avec les alpha 1 bloquants, la fréquence cardiaque n'est que peu modifiée car les récepteurs alpha 2 présynaptiques, qui diminuent la libération de noradrénaline, ne sont pas bloqués.

Le blocage alpha adrénergique au niveau du sphincter vésical facilite l'évacuation vésicale par vasodilatation urétrale et relaxation du col vésical (mise à profit dans la pathologie prostatique). La relaxation du col vésical expose cependant au risque d'éjaculation rétrograde.

Pour les substances passant la barrière du système nerveux central, le blocage des récepteurs alpha centraux peut induire une sédation (action alpha 2 bloquante post synaptique).

Effets indésirables

Hypotension orthostatique, rétention hydro-sodée (par stimulation du système rénine - angiotensine).

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

La prazosine (Minipress*) est utilisée comme anti-hypertenseur. L'alfuzosine (Xatral*) a été développée spécifiquement pour la facilitation de l'évacuation vésicale dans les pathologies prostatiques et dans les vessies neurologiques.

- **Antagonistes alpha-2**

Yohimbine, pipéroxane : seule la yohimbine est commercialisée. Elle est utilisée dans le traitement de certaines impuissances (pour son effet vasodilatateur) et des hypotensions orthostatiques (car son action pre-synaptique facilite la libération de la noradrénaline lors de la stimulation sympathique lors du passage en position debout).

Plusieurs substances ont des propriétés de type alpha bloquantes (dont alpha 2) comme les composés imipraminiques (inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine), la miansérine (antidépresseurs).

10.1.3.2 Les récepteurs beta-adrénergiques, agonistes et antagonistes

Les récepteurs beta-adrénergiques beta 1 et 2 (et plus récemment identifiés beta 3) sont des récepteurs à 7 passages transmembranaires couplés à l'adényl cyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'AMP cyclique (à partir d'ATP), second messenger qui active la protéine kinase A, laquelle va phosphoryler diverses protéines rendant compte de la diversité des effets.

Les récepteurs beta 1 sont préférentiels au niveau cardiaque, alors que les récepteurs beta 2 sont prédominants au niveau vasculaire et bronchique.

| Effets beta 1 | Effets beta 2 |
|---|---|
| stimulant cardiaque : effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positif Accélération de la relaxation cardiaque ↑ lipolyse (stimule la lipase des triglycérides) ↑ Sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire | Stimulant cardiaque (récepteurs non prédominants, mais présents) ↑ libération de Noradrénaline à partir des fibres sympathiques Relaxation des fibres lisses : vaisseaux, bronches, utérus, intestin. ↑ glycogenolyse hépatique ↑ néoglycogénèse hépatique ↑ glycogenolyse musculaire ↑ insuline (faible) ↓ kaliémie par stimulation d'une pompe Na^+/K^+ ↑ tremblement des extrémités (de mécanisme discuté, d'origine centrale ou périphérique) |

1. Effets beta 1 adrénergiques

1. Augmentation de la force des contraction cardiaque (effet inotrope positif)

Si les canaux calciques sont phosphorylés (par la protéine kinase A), ils s'ouvrent lors de la dépolarisation membranaire pendant le potentiel d'action, générant un influx calcique. Cet influx calcique va participer à la contraction. Le calcium se fixe sur la troponine C induisant l'interpénétration des filaments d'actine et de myosine. La quantité de calcium complémentaire pour assurer la contraction est fournie par le calcium du reticulum sarcoplasmique (réserve intra-cellulaire) : l'influx calcique induit également l'ouverture des canaux calciques du reticulum sarcoplasmique ce qui augmente la quantité de Ca^{++} disponible pour la contraction.

La force des contractions cardiaques dépend du degré de phosphorylation des canaux calciques.

Elle est ainsi augmentée par la stimulation beta 1 adrénergique.

La protéine kinase A accélère le repompage du Ca^{++} par le réticulum endoplasmique en phosphorylant le *phospholambdan*, protéine qui active l'ATPase calcium-dépendante du réticulum sarcoplasmique responsable du repompage calcique d'où l'accélération de la relaxation de la fibre cardiaque.

2. Fréquence cardiaque augmentée (effet chronotrope positif)

La fréquence cardiaque dépend de l'automatisme des cellules du nœud sinusal (situé dans l'oreillette droite). Leur vitesse de dépolarisation spontanée dépend d'un courant ionique spécifique : il est activé par la stimulation des récepteurs beta-adrénergiques et inhibé par la stimulation cholinergique muscarinique (récepteurs M2).

3. Augmentation de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope positif)

L'augmentation de l'influx calcique augmente la vitesse de dépolarisation initiale des fibres du nœud auriculo-ventriculaire et augmente ainsi sa vitesse de propagation : la vitesse de conduction à travers le nœud auriculo-ventriculaire est ainsi accélérée.

4. **Excitabilité ventriculaire augmentée**, à l'origine d'un effet arythmogène.

l'entrée de Ca^{++} stimulée par la phosphorylation des canaux calciques peut donner naissance à des automatismes anormaux, à l'origine de certains troubles du rythme (effet bathmotrope positif) par hyper-excitabilité.

2. **Effets beta 2**

Les mécanismes régulant la contractilité des muscles lisses (vasculaires, bronchiques, utérines ou intestinales) sont différents de ceux régulant la contractilité cardiaque : le calcium se fixe sur la calmoduline (et non pas sur la troponine C). L'affinité du complexe calcium - calmoduline pour l'ATPase de la myosine dépend du degré de phosphorylation d'une kinase (MLCK : kinase des chaînes légères de la myosine).

Lorsque cette kinase est phosphorylée sous l'action de la protéine kinase A, l'affinité du complexe calcium-calmoduline pour l'ATPase de la myosine diminue, aboutissant à une relaxation des fibres lisses : vasorelaxation, bronchorelaxation, relaxation intestinale et du muscle utérin.

Ces effets sont mis à profit notamment dans le traitement de l'asthme et des menaces d'accouchement prématuré.

3. **Effets beta 3**

Les récepteurs beta 3 adrénergiques ont été récemment identifiés à l'aide des progrès de la biologie moléculaire. Leur distribution est variable selon les tissus et les espèces. Leur rôle physiologique et physiopathologique reste cependant à préciser.

Ils sont particulièrement abondants au niveau du tissu adipeux et pourraient jouer un rôle dans certaines obésités. De nombreuses substances ont été synthétisées comme agonistes ou antagonistes beta 3 adrénergiques et sont à l'étude.

La stimulation des récepteurs beta 3 adrénergiques induit expérimentalement une vasodilatation et un effet inotrope négatif cardiaque.

4. **Les agonistes beta-adrénergiques**

Agonistes beta 1 et 2 : isoprénaline, adrénaline

Agoniste beta 1 : dobutamine, noradrénaline, dopamine

Agonistes beta 2 préférentiels : salbutamol, terbutaline, salmeterol

Propriétés pharmacocinétiques

Les agonistes beta 1 adrénergiques tels l'isoprénaline, la dobutamine, la noradrénaline et l'adrénaline sont des substances présentant dans leur structure une fonction amine primaire empêchant pratiquement toute résorption par voie intestinale et passage de la barrière hémato-encéphalique. On ne les utilise actuellement que par voie intra veineuse et leur volume de distribution est proche du volume plasmatique. Ils ne sont pas liés aux protéines plasmatiques et leur demi vie d'élimination est très courte (quelques minutes), ce qui impose une administration par perfusion intra-veineuse continue.

Les substances agonistes beta 2 peuvent être administrées par voie orale car résorbés par voie digestive. Leur demi vie d'élimination peut être plus longue, surtout avec le

salmétérol (6 heures en moyenne). Ils peuvent également être administrés par voie aérienne (aérosols). Cette voie d'administration particulièrement utilisée au cours du traitement de l'asthme permet pour certains d'entre eux (salbutamol, terbutaline) une action immédiate et prolongée et réduit la quantité d'agoniste passant dans la circulation systémique (réduction des effets indésirables par rapport à la voie orale).

Propriétés pharmacodynamiques

Les effets des agonistes beta adrénergiques sont donc ceux de la stimulation des différents récepteurs beta 1 et 2 adrénergiques. Certaines substances sont agonistes préférentiels des récepteurs beta 1 (dobutamine, noradrénaline, dopamine), certains des récepteurs beta 2 (adrénaline, salbutamol, terbutaline, salmétérol).

La noradrénaline, neurotransmetteur physiologique des terminaisons sympathiques stimule les récepteurs alpha et beta 1 adrénergiques, l'adrénaline stimule les récepteurs alpha, beta 1 et beta 2 adrénergiques, l'isoprénaline les récepteurs beta 1 et 2.

Effets indésirables

- Augmentation de la consommation cardiaque en oxygène (dangereuse chez les patients insuffisants coronariens et cardiaques car risquant d'induire une ischémie myocardique = déséquilibre entre la consommation et l'apport en oxygène pour le myocarde)
- La sensation de palpitation cardiaque (tachycardie et effet inotrope positif)
- Les tremblements des extrémités

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

- Les agonistes beta 1 adrénergiques sont utilisés comme stimulants cardiaques dans les situations d'insuffisance cardiaque aiguë : dobutamine (agoniste beta 1), isoprénaline (agonistes beta 1 et 2). On utilise leurs propriétés inotropes positives pour restaurer la pression artérielle et le débit cardiaque.
- Les agonistes beta 2 préférentiels sont utilisés pour leurs propriétés bronchodilatatrices dans le traitement de l'asthme : salbutamol (ventoline*), terbutaline, salmétérol. Ils peuvent être administrés soit par voie orale soit plus souvent maintenant par voie respiratoire (aérosols).
- Ils sont utilisés pour leurs propriétés de relaxation utérine dans les menaces d'accouchements prématurés.

5. Les antagonistes beta-adrénergiques (beta-bloquants)

Ils représentent une classe majeure au sein de la pharmacopée de part leur intérêt thérapeutique démontré dans les principaux domaines de la pathologie cardiovasculaire : hypertension, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque.

Ils antagonisent l'effet de la stimulation soit des deux types de récepteurs beta 1 et 2 adrénergiques, soit préférentiellement des récepteurs beta 1 adrénergiques (beta-bloquants dits cardio-sélectifs).

Ce sont des antagonistes compétitifs : ils déplacent la courbe concentration - effet d'un agoniste beta-adrénergique de manière parallèle avec récupération de l'effet maximal.

Certains beta-bloquants utilisés sont en fait des agonistes partiels, c'est à dire des substances

qui vont se fixer sur le récepteur beta-adrénergique et le stimuler faiblement. En l'absence de stimulation sympathique, ces substances auront un effet d'agoniste (mais faible).

C'est la propriété bloquante des récepteurs beta 1 adrénrgiques qui joue le rôle essentiel dans le bénéfice thérapeutique. La sélectivité beta 1 permet de conserver relativement la relaxation bronchique, la vasorelaxation périphérique ainsi que les actions métaboliques beta 2 comme celles intervenant dans la régulation glycémique (cf tableau). L'activité agoniste partielle (encore appelée activité sympathomimétique intrinsèque) n'apporte aucun intérêt si ce n'est lorsqu'elle est de type beta 2 : elle permet une vasorelaxation périphérique. Cette dernière permet une meilleure action de la lipoprotéine lipase endothéliale assurant le métabolisme des lipoprotéines circulantes. Son action maintient l'équilibre des lipoprotéines plasmatiques en faveur des HDL et fait baisser les triglycérides (effets anti-athérogènes).

Les substances béta-bloquantes

| Non sélectifs (beta-1 et 2) | | Sélectifs beta 1 | |
|--|---|---|--|
| Avec ASI* | sans ASI | avec ASI | sans ASI |
| Oxprenolol Pindolol Alprenolol Penbutolol | Propranolol Timolol Nadolol Carvedilol Sotalol Labetalol | Acebutolol ^o Celiprolol | Atenolol ^o Metoprolol Bisoprolol Nebivolol |
| | | ^o le plus vendu en France (Sectral*) | ^o le plus vendu dans le monde |

*ASI : activité sympathomimétique intrinsèque

Tous les beta-bloquants possèdent au sein de leur molécule un carbone asymétrique. Ce sont donc des produits racémiques avec deux isomères pour chaque carbone asymétrique. Ce sont les composés lévogyres qui possèdent la propriété beta-bloquante.

Comme tous les médicaments, les beta-bloqueurs peuvent avoir d'autres effets que l'effet principal beta bloquant :

- Certains beta-bloqueurs sont aussi bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques, tels le labetalol et le carvedilol.
- Certains beta-bloqueurs ont des propriétés vasodilatatrices : bucindolol, nebivolol.
- Le sotalol a des propriétés anti-arythmiques de classe III (prolongation du potentiel d'action, voir antiarythmiques).
- Certains beta-bloqueurs comme le propranolol ont à très fortes concentrations in vitro des propriétés stabilisatrices de membrane (blocage des canaux sodiques).

Propriétés pharmacocinétiques

On peut distinguer les beta-bloquants lipophiles hautement métabolisés et qui ont une demi-vie courte (comme le propranolol, le metoprolol) et les beta-bloquants hydrophiles peu métabolisés à demi vie longue (comme le nadolol, l'atenolol ou le sotalol). Pour les beta-bloquants fortement métabolisés, l'effet de métabolisme de premier passage est important et réduit fortement la biodisponibilité.

Propriétés pharmacodynamiques

Effets cardio-vasculaires

Les beta bloqueurs diminuent la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), la contractilité myocardique (effet inotrope négatif), le débit cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique. Ils ralentissent la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif). Ils s'opposent aux effets pro-arythmogènes de la stimulation beta-adrénergique (effet bathmotrope négatif).

Ils réduisent ainsi le travail cardiaque et la consommation myocardique en oxygène. D'où leur intérêt dans l'insuffisance coronarienne, où l'apport en oxygène est insuffisant du fait du rétrécissement du calibre des artères coronaires (sténoses athéromateuses). D'autant que l'effet des beta-bloquants s'accompagne d'une redistribution du débit coronaire vers les couches myocardiques sous endocardiques, les plus sensibles à l'ischémie.

Les beta-bloqueurs inhibent ainsi les effets de la stimulation sympathique au niveau cardiaque. Ils réduisent ainsi l'augmentation de fréquence cardiaque et de pression artérielle au cours de l'effort physique secondaire à la stimulation sympathique physiologique.

Ils s'opposent à l'augmentation de consommation d'oxygène (source d'ischémie) et à l'effet pro-arythmogène (effet bathmotrope positif de la stimulation beta-adrénergique + conséquences de l'ischémie) induits par la stimulation sympathique lors de situations pathologiques : hypoglycémie, phéochromocytome, ischémie aiguë par occlusion coronaire etc...)

Ils diminuent la production de rénine par l'appareil juxta glomérulaire (cette action participe à l'effet anti-hypertenseur).

Enfin, ils s'opposent aux effets de la stimulation beta en cas de stress (prévention des troubles rythmiques graves induits par une forte stimulation beta-adrénergique), *ou en cas de choc allergique, où en l'absence de compensation beta-adrénergique, les états de chocs sont plus graves*

Mécanisme de leur effet antihypertenseur

L'effet anti-hypertenseur dépend du blocage des récepteurs beta 1 adrénergiques uniquement (et non pas du blocage des récepteurs beta 2).

Le mécanisme de l'effet anti-hypertenseur n'est pas univoque et fait intervenir plusieurs actions :

- La baisse du débit cardiaque
- La diminution de la contractilité : elle entraîne une diminution du volume d'éjection, surtout à l'exercice, d'où la baisse de la pression artérielle systolique
- La baisse de la production de rénine

Possiblement : une baisse du tonus sympathique par une action centrale
On a invoqué le rôle du blocage beta2 pré-synaptique (qui a un rôle facilitateur de la libération d'adrénaline) mais les bloqueurs beta1 ont le même effet anti-HTA, qu'ils soient beta2 bloqueurs ou non.

Effets sur l'arbre respiratoire

Le blocage des récepteurs beta-2 adrénergiques du muscle lisse bronchique peut entraîner une augmentation de la résistance bronchique, particulièrement chez les asthmatiques. Les antagonistes sélectifs de l'adrénocepteur beta 1, tels le metoprolol ou l'atenolol, peuvent présenter un certain avantage par rapport aux antagonistes beta non sélectifs lorsque l'on souhaite le blocage des récepteurs beta 1 dans le cœur et que l'on juge celui des récepteurs beta 2 inopportuns. Cependant, aucun antagoniste beta 1 sélectif actuellement disponible, n'est suffisamment spécifique pour épargner une stimulation des récepteurs beta 2.

En conséquence, on doit généralement éviter ces médicaments chez les malades asthmatiques.

Effets sur l'œil

Plusieurs produits beta-bloquants réduisent la pression intra-oculaire, particulièrement en cas de glaucome. Une diminution de la production de l'humeur aqueuse est le mécanisme habituellement rapporté (par déséquilibre en faveur de l'action des récepteurs alpha adrénergiques).

Effets métaboliques et endocriniens

Les beta-bloquants inhibent la stimulation de la lipolyse exercée par le système nerveux sympathique. Les effets sur le métabolisme glucidique sont moins clairs bien que la glycogénolyse hépatique soit partiellement inhibée après blocage beta-adrénergique.

Cependant le glucagon est l'hormone sollicitée en premier lieu par l'organisme pour restaurer la glycémie lors d'une hypoglycémie. Les beta-bloquants ont été décrits comme pouvant retarder le niveau de glycémie lors d'une hypoglycémie. Ceci peut être particulièrement important chez les patients diabétiques, traités par insuline ayant des réserves inadéquates en glucagon ou chez les sujets pancréatectomisés.

Le traitement beta-bloquant avec les composés non sélectifs modifie les concentrations des lipoprotéines plasmatiques : augmentation des triglycérides et diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) par réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase artériolaire (en relation avec un effet alpha-adrénergique prépondérant vasoconstricteur lorsque les récepteurs beta sont bloqués).

Ces modifications vont dans le sens d'un effet athérogène mais restent modestes. Elles sont pratiquement absentes avec les composés sélectifs, voire inverses avec les composés doués d'une activité sympathomimétique intrinsèque de type beta 2 vasodilatatrice, facilitant l'action de la lipoprotéine lipase).

Effets indésirables

- Cardiovasculaires : la fréquence et la contractilité cardiaque étant diminuées, les

capacités physiques à l'effort maximal sont limitées, et la récupération plus longue.

La bradycardie sinusale et la baisse de conduction peuvent induire ou aggraver des blocs sino-auriculaires, ou des blocs auriculo-ventriculaires.

- Les symptômes d'hypoglycémie chez le diabétique traité (tachycardie, tremblements) sont diminués, donc moins perçus, d'où une précaution d'emploi chez eux.
- *En présence de beta-bloquants, les conséquences hémodynamiques d'un choc allergique sont plus importantes dans la mesure ou la stimulation inotrope cardiaque d'origine sympathique est bloquée et empêche le maintien de la pression artérielle.*
- Le déséquilibre en faveur de l'effet alpha vasoconstricteur peut être à l'origine de syndromes de Raynaud.
- Des troubles du sommeil, des dépressions, sont également rapportés avec les beta-bloquants, surtout s'ils ont un passage dans le SNC (avec les beta-bloquants liposolubles)
- Aggravation des lésions de psoriasis (par réduction de la production d'AMPc au niveau cutané).

Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, Insuffisance coronaire, Insuffisance cardiaque
Hyperthyroïdie, prévention des complications de l'hypertension portale, glaucome.

Contre-indications

- Asthme : les beta-bloquants sont contre-indiqués chez l'asthmatique ou chez les patients avec antécédents d'asthme, chez qui ils peuvent induire ou aggraver un état asthmatique.
- Bradycardie sinusale importante (inférieure à 45/min)
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré.
- Patients présentant un syndrome de Raynaud
- Ils étaient classiquement contre-indiqués chez les patients insuffisants cardiaques devant le risque de décompensation lors d'administration de doses fortes. Les récentes études ont bien démontré que l'administration à doses progressivement croissantes de beta-bloquants non seulement étaient bien tolérées chez l'insuffisant cardiaque mais amélioreraient le pronostic de la maladie en antagonisant les effets toxiques cardiaques de la stimulation sympathique chronique.

Choix d'une molécule beta-bloquante en fonction d'une indication :

Les beta-bloquants ont en commun le blocage des récepteurs beta 1 adrénergiques mais ont des propriétés pharmacologiques différentes. De nombreuses études les ont comparé entre eux pour déterminer quel pourrait être le meilleur choix en fonction de la pathologie à traiter et des caractéristiques des patients. Il en ressort les conclusions suivantes :

- A. En terme **d'efficacité**, elle est très semblable entre les différents beta-bloquants. C'est la propriété beta 1 bloquante qui est responsable de tous les effets thérapeutiques notamment anti-hypertenseurs et anti-ischémiques.
- B. En terme de **tolérance**, il pourrait y avoir un avantage à utiliser un **beta-1 bloqueur sélectif** (ne bloquant pas les récepteurs beta 2)
- Chez les patients asthmatiques pour éviter la suppression de l'effet bronchodilatateur de la stimulation beta 2
 - Chez les diabétiques pour réduire la suppression des symptômes d'hypoglycémie en relation avec la stimulation sympathique réactionnelle (tachycardie, sensation de palpitations, d'angoisse, tremblements)
 - Chez les patients porteurs d'une artériopathie périphérique pour préserver la vasodilatation artériolaire dépendant de la stimulation des récepteurs beta 2 adrénergiques
 - Chez les patients présentant une élévation du cholestérol et des triglycérides sanguins pour préserver l'action de la lipoprotéine lipase.

En pratique, les différences entre beta-bloquants sélectif et non-sélectifs ne sont pas « cliniquement » très importantes, la sélectivité n'étant que relative et diminuant avec l'augmentation des doses.

L'effet **agoniste partiel beta-1** est sans intérêt ici, puisqu'il limiterait l'effet de blocage beta-1, qu'on recherche.

Un effet **agoniste partiel beta-2** serait intéressant sur le métabolisme lipidique (cf. supra)

10.2 La transmission cholinergique, les médicaments qui agissent sur le parasymphathique

10.2.1 Où y a-t-il des synapses cholinergiques ?

1. dans le SNC
2. dans les ganglions qu'ils soient parasymphathiques ou sympathiques
3. à la terminaison parasymphathique
4. à la jonction neuro-musculaire (plaque motrice).

10.2.2 La synapse cholinergique : rappel

L'acétyl-choline est synthétisée. L'étape limitante est le captage actif de la choline, laquelle est ensuite acétylée par la choline acétyl transférase. L'acétylcholine fabriquée est stockée dans des vésicules, dans la terminaison. Lorsqu'un potentiel d'action arrive, l'entrée de Ca^{++} dans la cellule facilite la fusion des membranes des vésicules (une centaine) et de la terminaison de l'axone, provoquant la libération d'acétylcholine (10000 molécules par vésicule) dans la fente synaptique.

Puis, celle-ci se fixe sur des récepteurs post synaptiques, ce qui entraîne l'effet, stimulation du passage d'ions à travers les membranes, ou (sur le muscle) mobilisation du calcium intracellulaire.

Elle se fixe aussi sur des récepteurs pré-synaptiques (modulant l'effet), dont le rôle est de freiner sa libération.

L'effet est interrompu par la diffusion d'acétylcholine hors de la fente synaptique et surtout par l'action de l'acétylcholine-esterase, présente sur les membranes post-synaptiques \Rightarrow choline + acétate ; d'autres choline-esterases sont également présentes, dans le plasma et le foie.

En sorte qu'il n'y a normalement pas d'acétylcholine circulante.

10.2.3 Les récepteurs

Il en existe plusieurs types, et sous types. Des récepteurs muscariniques (M1, M2, M3, M4) et des récepteurs nicotiniques.

Le couplage des récepteurs muscariniques aux effecteurs (*enzymes ou canal ionique calcique ou potassique*) se fait par des protéines G, celui des récepteurs nicotiniques par le biais de canaux ioniques, à réponse rapide.

Rappelons qu'on ne dispose presque jamais d'agonistes (ou d'antagonistes) parfaitement spécifiques d'un récepteur cholinergique donné. Autrement dit, à concentration très élevée, une molécule qui stimule (ou antagonise) de façon relativement spécifique un type de récepteur cholinergique devient toujours beaucoup moins spécifique - voire perd sa spécificité- lorsque sa concentration est franchement plus élevée et donc devient susceptibles d'agir sur les autres types de récepteurs cholinergiques.

Rappelons aussi qu'une dénervation présynaptique (il en existe des équivalents dans certaines maladies, comme la myasthénie) tout comme un blocage de la transmission rend toute la membrane post-synaptique « hypersensible », c'est à dire augmente le nombre de récepteurs (up-regulation en français).

Un blocage prolongé des récepteurs post synaptiques fera la même chose, mais tant que les récepteurs sont bloqués, l'augmentation de leur nombre ne se voit pas ; elle ne sera perceptible que si on interrompt le blocage subitement (effet rebond à l'arrêt d'un médicament).

10.2.4 Les parasymphomimétiques

Ils ont les mêmes effets que la stimulation du parasymphatique. Cependant, à dose forte (où ils perdent leur spécificité), ils se comportent comme des cholinomimétiques, si leurs propriétés pharmacocinétiques leur permettent d'atteindre d'autres récepteurs de l'acétylcholine.

| Organe | Effet | Utile | Effet indésirable | Contre-indication |
|---|---|--|---|---------------------------|
| Sécrétions sueur larmes salive sécr.arbre respir. Secr digestives | Augmentation des sécrétions | si xérostomie (après radiothérapie) | sudation gênante hypersecrétion peropératoire | |
| Œil Sphincter de l'iris m ciliaire du cristallin | myosis spasme de l'accomodation | -si glaucome à angle ouvert -facilite l'évac. De l'hum. aqueuse. (sf bloc pupillaire) -pour voir de près | Gêne pour voir de nuit absence d'adaptation = myopie induite | |
| Cœur | ralentissement - noeud SA - noeud AV - force de contract↓ | (via réflexes) : si tachycardie paroxystique | pause vagale - exacerbe FA ou flutter - bloc AV | hyperthyroïdie (augm. FA) |
| Vaisseaux C endothéliales | des récepteurs non innervés ⇒ petite dilatation via libération de Monoxyde d'azote (NO) | | {si endothelium endommagé, constriction fibre lisse} | |
| F lisse vessie | contraction du détrusor | si rétention urinaire (après administration parasymphatholytique) | vessie instable (incontinence) | |
| F lisse intestinale | contraction fibres (cardia) augmentation du péristaltisme | si reflux gastro oesophagiensi occlusion intestinale (après paraΣ-) | nausées,diarrhée, crampes intestinales | |
| F lisse bronchique | contract, spasme | | crise d'asthme | asthmatique |
| Secr ou motilité gastriques | augm secr acide | | per opératoire | ulcère de l'estomac |
| Ganglions | stimul Σ et paraΣ | effets nbreux...selon que c'est le Σ ou le paraΣ qui l'emporte | HTA | |

| Organe | Effet | Utile | Effet indésirable | Contre-indication |
|---------|-------------------------|---|---|-------------------|
| Muscles | fasciculations | récepteur bloqué par un antagoniste, ou myasthénie | curarisation, à forte doses (où l'agoniste reste sur la plaque) | |
| SNC | cauchemars, stimulation | - si maladie d'Alzheimer - si confusion induite par un parasympatholytique | | |

Les stimulants directs des récepteurs du parasympathique

L'acétylcholine, la pilocarpine, le carbachol...

Les anticholinestérasiques (cholinomimétiques indirects)

Prolongent la présence de l'acétylcholine après sa libération à partir des terminaisons.

Les connaître parce que ce sont

- des insecticides (« organo-phosphorés », blocage irréversible, Sarin*)
- des traitements possibles
 - d'un blocage excessif des récepteurs parasympathique (intestin, vessie, SNC si passe la barrière)
 - de la myasthénie (neuro)
 - de la maladie d'Alzheimer (neuro)

Critères de choix

- Passent la « barrière hémato-encéphalique » (donepezil, rivastigmine). Intéressants pour traiter la maladie d'Alzheimer
- Ne passent pas la « barrière hémato-encéphalique » : intéressants pour traiter une myasthénie.
- Ont un effet plus ou moins rapide ou plus ou moins prolongé.

Histoire

La **tacrine** (Cognex*) a été le premier inhibiteur de la choline-esterase utilisé dans la thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (en 1994). Elle avait une toxicité hépatique (chez 30 % des sujets), jugée momentanément acceptable, parce qu'il n'y avait aucun autre traitement à proposer. Dès que d'autres médicaments moins toxiques sont apparus, cette toxicité est devenue inacceptable, et le Cognex a été retiré du marché.

10.2.5 Les parasympholytiques (pΣ-)

| Organe | Effet | Utile | Effet indésirable | Précaution d'emploi, contre-indication |
|---|--|--|---|--|
| Sécrétions sueur larmes salive sécr.arbre respir. Secr digestives | blocage sueurs yeux secs bouche sèche inhib. clairance mucociliaire | pendant une intervention chir. | Gêne la régulation thermique (ex : si fièvre du nourrisson) + pathol respir | Bronchite chronique |
| Œil sphincter de l'iris m ciliaire du cristallin | mydriase paralyse de l'accommodation | pour pratiquer un fond d'oeil pour voir de loin | glaucome à angle étroit éblouissement gêne pour voir de près | glaucome à angle étroit |
| Cœur | ralenti (présyn.), puis accéléré | - pour supprimer le réflexe vagal (peropératoire) -pour lever blocs auriculo-ventriculaires | « palpitations » | Insuffisance coronaire, hyperthyroïdie, troubles du rythme |
| Vaisseaux C endothéliales | pas d'effet, puisque les récepteurs ne sont pas innervés | | | |
| F lisse vessie, uretères | relaxé détrusor | Certaines incontinences | rétenion d'urine | obstacle prostatique |
| F lisse intestinale | -relachement du cardia -↓tonus intest ; ralenti/paralyse | diarrhée motrice | si reflux gastro-oesophagien | Atonie intestinale |
| F lisse bronchique | bronchodilatateur (faiblement) | certaines asthmes | | |

Des parasympholytiques :

l'atropine, la scopolamine.

Certains semblent avoir une spécificité pour certains organes :

- l'ipratropium (Atrovent*) si inhalé, pour les bronches, avec peu d'effet sur la clairance mucociliaire
- la tolterodine (Détrusitol*) spécificité (limitée) pour la vessie ?

Leur durée d'effet est plus ou moins prolongée :

- atropine en collyre : effet très prolongé
- tropicamide, cyclopentolate en collyre : effet durant quelques heures.

10.2.6 Autres médicaments ayant des effets anticholinergiques

Les curares

bloquent la *plaque motrice*

Deux types :

- stimulant avant blocage : dits « dépolarisants »
- bloquant d'emblée les récepteurs, et compétitifs avec l'acétylcholine

Deux d'entre eux ont, normalement, un métabolisme rapide, via la choline-esterase. Or il existe des déficits génétiques en choline-esterase ; chez les sujets ayant un tel déficit, la curarisation dure des heures, et non quelques minutes.

Certains médicaments ont une propriété curarisante (AB : aminosides)

La toxine botulique

C'est une grosse molécule, qui ne diffuse pas très facilement.

Lorsqu'un médecin (expérimenté) l'injecte *dans un muscle*, on peut obtenir le relâchement d'UN muscle, dans quelques pathologies neurologiques rares : certains tics, ou torticolis spasmodiques, mais aussi certains strabismes. Mais il existe des essais démontrant une efficacité dans d'autres types d'utilisation : en sous-cutané dans le creux axillaire, elle diminue la production de sueur de façon très durable, en agissant au niveau ganglionnaire, cette fois.

On l'utilise donc, en ayant conscience que, par voie générale, cette substance (considérée longtemps comme réactif de laboratoire) est susceptible de bloquer la transmission cholinergique partout, et serait extrêmement toxique (d'où son nom « toxine »).

D'ailleurs, même lorsqu'on l'utilise au niveau de la face, il a été rapporté un ptosis (dans le traitement du blépharospasme), une dysphagie ou des fausses routes (dans l'utilisation au niveau du sterno-cléido-mastoïdien), ce qui rappelle qu'il peut y avoir une diffusion ailleurs que là où on le souhaite.

Pour cette même raison, l'utilisation cosmétologique pour supprimer des rides semblerait inacceptable, en terme de rapport bénéfice / risque (mais évaluer le bénéfice individuel de la prévention des rides est difficile).

Les anticholinergiques centraux

Utilisés comme **antiparkinsoniens**, avec un effet sur le tremblement surtout.

Effet indésirable : troubles de la mémoire, confusion.

Beaucoup de médicaments

ont en plus de leur propriété principale, un **effet parasympholytique** auquel s'ajoute, **s'ils passent dans le SNC, un effet anticholinergique central** : certains antidépresseurs, neuroleptiques, antiarythmiques, antihistaminiques etc... ont donc parmi leurs effets ceux des parasympholytiques, et parfois des effets anticholinergiques centraux ou musculaires.

10.2.7 L'exemple de l'œil

Au niveau de l'iris : un muscle lisse dilatateur radiaire, innervé par le sympathique (Σ), facteur de mydriase, et un sphincter lisse, innervé par le parasympathique ($p\Sigma$), facteur de myosis.

Au niveau du muscle ciliaire :

La contraction qui tire sur la zonule, (suspension du cristallin, lequel devient plus convexe), sous la dépendance du parasympathique. En cas de blocage du $p\Sigma$, le cristallin est moins convexe (gêne à la focalisation sur les objets proches).

En outre, cette contraction étire et élargit les espaces de filtration du trabéculum

Humeur aqueuse :

secrétée par le corps ciliaire, passe dans la chambre antérieure, éliminée à travers le trabéculum situé dans l'angle irido-cornéen (angle large ou étroit, selon les individus)

Secrétion diminuée par les bêta bloqueurs ou par les alpha-2 stimulants, et par certaines prostaglandines (PG 2 alpha).

Et aussi par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui agissent en diminuant la synthèse de bicarbonates.

Devenir dans l'organisme du contenu des gouttes oculaires ; une voie dite « locale ».

L'absorption des gouttes oculaires

Elle est fonction : des propriétés physicochimiques de la molécule, de sa concentration (du gradient de concentration)

Passent par diffusion passive des larmes vers l'humeur aqueuse ; en traversant la cornée, ils doivent se dissoudre dans lipide /eau/ lipide, puis atteignent l'iris, (d'où ils peuvent repasser dans la circulation systémique).

Nécessité de prises régulières (pour contrôler une hypertension intra-oculaire), par ex. toutes les 8 heures ; c à d d'une bonne observance. Ce n'est pas 8h, 12h, 20h, sinon, la pression s'élève la nuit

Comme il existe un canal lacrimo-nasal, une partie de ce qu'on met dans l'œil arrive dans la bouche (autre voie de resorption).

Transformation

possible, car les tissus oculaires expriment de très nombreuses enzymes.

La distribution

systémique

Passent parallèlement à la traversée de la cornée (sauf si on bloque le départ du canal lacrimo-nasal) dans la cavité nasale, dans la bouche et dans le tube digestif. D'où la présence possible dans les effets indésirables d'effets systémiques, en particulier chez l'enfant.

dans l'œil

fixation possible à la mélanine de l'iris, expliquant l'effet plus lent ou plus bref de certaines molécules en cas d'iris foncé

fixation possible, parfois irréversible, à la mélanine de l'épithélium pigmenté de la rétine ; ce qui peut l'abîmer

Elimination

après passage de l'humeur aqueuse dans la circulation générale, via le trabéculum, élimination comme toute molécule se trouvant dans la circulation générale.

Chapitre 11

Les antalgiques centraux ou opioïdes

Les opiacés sont une classe de médicaments qui, compte tenu de son efficacité mais aussi de ses effets indésirables, n'est prescrite que si aucun antalgique d'une autre classe ne marche ; ils sont irremplaçables.

Pour cette raison :

- un prescripteur doit savoir en détail comment manier la spécialité qu'il a choisi ;
- tout doit être fait pour minimiser les effets qui gêneraient assez pour faire interrompre le traitement : surveillance, prévention des effets (EI) dose-dépendants par un ajustement des progressif des doses en fonction des effets obtenus.

Avec d'autres classes médicamenteuses, dans une situation analogue, après avoir modifié les doses, on arrête le traitement et on le remplace, pour éviter d'exposer le sujet à un grand nombre de médicaments ; dans le cas des opiacés, si l'ajustement des doses ne suffit pas, on surajoute des traitements des effets indésirables : par exemple, on prescrit des antiémétiques et, systématiquement, un traitement préventif de la constipation.

11.1 Mécanismes d'action

Il existe des opioïdes endogènes : les enképhalines, les endorphines, les dynorphines. Leur rôle comme neurotransmetteur ou neuromodulateur est très probable mais incomplètement élucidé.

Plusieurs récepteurs opioïdes ont, eux aussi, été identifiés et différenciés.

Dans le S.N.C., trois classes principales sont distinguées : μ (mu), κ (kappa), δ (delta). Une substance opioïde donnée peut interagir avec les trois récepteurs différents et se comporter, pour l'un, comme un agoniste, pour l'autre, comme un agoniste partiel et enfin pour le deuxième, comme un antagoniste. Pour cette raison, il peut exister des différences d'effets entre les différents opioïdes disponibles.

La stimulation des divers récepteurs est responsable des différents effets des opioïdes, et on aimerait, à terme, arriver à trouver des molécules de plus en plus spécifiques, stimulant seulement certains des récepteurs, pas ceux qui seraient responsables des effets indésirables les plus gênants (dépression respiratoire, dépendance, effets sur l'humeur...), tout en gardant l'effet antalgique.

Les médicaments qui stimulent ces récepteurs opioïdes peuvent être des agonistes pleins, ou des agonistes partiels, ou des antagonistes.

RAPPEL

1. *L'effet antalgique d'un agoniste plein (full-agonist, ex : la codéine) augmente en proportion de la dose, avec pour seule limite l'occupation de tous les récepteurs.*
2. *L'effet antalgique d'un agoniste partiel, appelé aussi « agoniste-antagoniste » est moindre ; c'est dire que l'occupation de tous les récepteurs induit un effet réel, mais moins important que celui des précédents.
Si de tels produits sont rajoutés à un traitement par des agonistes pleins, et s'ils prennent leur place sur les récepteurs, ils diminuent l'effet antalgique, au lieu de l'augmenter, se comportant comme des antagoniste en terme d'effet.*
3. *L'effet d'un antagoniste sur les récepteurs est nul ; cependant, s'il supprime une stimulation permanente par un agoniste physiologique, il supprime les effets de ce dernier.*
4. *Enfin, un médicament peut être agoniste sur un récepteur, et antagoniste sur un autre.*

11.2 Réglementation

Compte tenu de ses effets centraux, la morphine et la plupart des opiacés sont inscrits sur la *liste des « stupéfiants »*. Comme tels, ils ont une *prescription particulière*, très réglementée, visant à gêner le détournement vers la toxicomanie.

Un médecin qui rédige une ordonnance doit absolument connaître les règles particulières de prescriptions, (durée limitée, de façon variable selon le produit et la voie d'administration, précision dans les doses, écrites en lettres, identification claire du médecin et du malade...), faute de quoi le pharmacien à qui est présenté l'ordonnance n'a pas le droit de délivrer le médicament ; et le malade en pâtit.

11.3 La morphine

(de Morphée : Dieu des Songes, fils de la Nuit et du Sommeil)

11.3.1 Propriétés pharmacocinétiques

Pour la morphine toutes les voies sont utilisables.

1. *Voie orale* : effet de premier **passage hépatique très important** (la destruction du médicament est **très variable** d'un sujet à l'autre).

C'est l'une des explications au fait que la dose utile peut varier de 20mg à 2g (+++), et donc qu'on doit rechercher, en montant progressivement, la dose utile pour chaque sujet.

En moyenne, 30 à 50 % de la dose ingérée est biodisponible, ce qui signifie que si on passe de la voie orale à la voie injectable, il faudra diviser les doses par deux ou par trois, et inversement.

Du fait du métabolisme hépatique, il existe des interactions, aboutissant à une modification

de l'efficacité et/ou des risques lors de l'introduction de certains inhibiteurs enzymatiques, ou d'inducteurs enzymatiques.

2. *Voie sous-cutanée*, possible.
3. *Voie intra-veineuse*, p. ex pour calmer la douleur de l'infarctus du myocarde.
4. *Voies plus rares* : intra-thécale, etc

La *diffusion* est satisfaisante, la morphine franchit la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire (à prendre en compte chez la femme enceinte proche de l'accouchement, possibilité d'observer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né d'une mère toxicomane).

La *destruction* se fait au niveau hépatique, variable.

La morphine est *éliminée* par toutes les sécrétions : lait (nourrices, attention !), salive (contrôle doping des chevaux) mais aussi par la bile et les urines (contrôle des coureurs cyclistes).

11.3.2 Propriétés pharmacologiques

11.3.2.1 Système Nerveux Central

Action analgésique

analgésie, euphorie (liée à l'action analgésique) ; parfois dysphorie, somnolence, obscurcissement des idées et, à doses plus fortes, diminution des réactions affectives à cette douleur.

La morphine agirait :

- sur la prise de conscience de la sensation douloureuse (implication de nombreuses structures centrales)
- sur la transmission des messages nociceptifs au niveau médullaire (« Gate Control ») par une action dépressive directe au niveau spinal, action indirecte au niveau du tronc cérébral par renforcement des contrôles inhibiteurs descendants.

L'apparition, l'intensité et la durée de l'action analgésique sont fonction de la voie d'administration, de la dose administrée, du type de douleurs et de la sensibilité individuelle ; cet effet peut être rapide et important, peu durable (4h) avec une dose habituelle de morphine orale simple.

Il n'est pas possible d'établir une concentration « thérapeutique », l'efficacité étant obtenue à des concentrations plasmatiques trop différentes.

Action psychomotrice

La morphine exerce une action sédatrice et/ou excitatrice suivant les doses, le contexte et l'espèce animale : action sédatrice : le plus souvent ; action excitante à dose inférieure à 1 cg ; et parfois chez l'enfant.

La récupération de sommeil liée à l'arrêt de la douleur en début de traitement, qui peut exister, est parfois prise pour une sédation médicamenteuse.

Action psycho-dysléptique

Outre la modification de la nature de la perception douloureuse qui est en soi une action psycho-dysléptique, l'administration de morphine entraîne un état d'euphorie plus ou moins évident, remplacé parfois par un état dysphorique.

- A doses élevées, il peut apparaître des phénomènes hallucinatoires chez certains individus.
- Substance *toxicomanogène* (inscrite sur liste des Stupéfiants) ce qui signifie qu'il peut entraîner :
 - une euphorie
 - une tolérance ou accoutumance (c'est-à-dire nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets) dont les mécanismes sont mal connus :
 - diminution de la sensibilité du S.N.C. aux effets de la morphine ?
 - modification du catabolisme qui devient plus rapide ?
 - modification de la répartition dans l'organisme ?
 - *Dépendance psychique* : ou envie irrésistible de se procurer de la drogue.
 - *Dépendance physique* : l'interruption brutale de l'exposition entraîne l'apparition d'un *syndrome de sevrage*, (ou de manque),
avec sueurs, larmoiements, catarrhe, douleurs et contractures musculaires, troubles digestifs (nausées, diarrhée, vomissements, anorexie), hyperthermie, anxiété, agressivité, état hallucinatoire.
Cet état nécessite un traitement d'urgence.

Un traitement surtout s'il est prolongé, ne doit pas être arrêté brutalement +++.

Actions respiratoires, à bien comprendre

Action dépressive centrale (bradypnée, Cheyne-Stokes, apnée) avec diminution de la sensibilité des centres respiratoires aux taux sanguins de CO₂ ; en outre, il semble exister une action corticale, une inattention aux stimuli normaux (on « oublie » de respirer).

Elle est rarement limitante par voie orale lors d'un emploi à dose progressivement croissante. Cependant, elle peut occasionnellement limiter l'emploi thérapeutique, en particulier :

- lors d'une augmentation rapide des concentrations plasmatiques, donc si la morphine est injectée, ou en cas d'escalade trop rapides des doses par voie orale (il existe des règles à suivre),
- quand on prescrit des doses supérieures à celles nécessaires pour supprimer la douleur, car cette dernière se comporte comme un antagoniste de la dépression respiratoire ; d'où l'importance sur ce plan aussi d'une escalade progressive des doses (sauf si la respiration est contrôlée mécaniquement).

Action anti-tussive : dépression du centre de la toux.

Action peu utilisée dans le cas de la morphine en raison de ses nombreux autres effets (mais c'est le plus puissant anti-tussif connu). C'est cette propriété qui est mise à profit pour la codéine.

Broncho-constriction par l'intermédiaire d'une histamino-libération.

Action sur le centre du vomissement

Rappel : le centre du vomissement est commandé par la chemo-receptive Trigger zone (C.T.Z.)

- A faibles doses, la morphine stimule la C.T.Z., donc action vomitive.
- A plus fortes doses, elle déprime le centre du vomissement : donc action anti-vomitive.

C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, lors des traitements prolongés, les vomissements se voient essentiellement au début du traitement. On prescrit le plus souvent un antiémétique (de type neuroleptique, qui bloque la CTZ) pour les prévenir ou les supprimer.

11.3.2.2 Système Nerveux Autonome

Action assez modérée portant sur les systèmes sympathiques et parasympathiques, action centrale et périphérique.

Sympathique : stimule la libération des catécholamines des surrénales, quelques effets

Para-sympathique : stimulation du noyau central du pneumogastrique responsable d'effets parasympathomimétiques prédominants : bradycardie (supprimée par l'atropine) et tendance à l'hypotension orthostatique.

11.3.2.3 Actions sur les muscles lisses : spasme

Tube digestif

- diminution du péristaltisme avec augmentation du tonus et des contractions, réalisant au maximum un spasme périodique
- augmentation du tonus du sphincter anal avec abolition du réflexe normal de la défécation
- et, en outre, diminution des sécrétions gastriques (HCl) et pancréatique.

De tout cela, résulte une *constipation*, tellement systématique (et intense, conduisant à des fécalomes) lors des traitements durables, qu'on prescrit *systématiquement un laxatif* pour l'éviter, et éviter que cette gêne n'oblige à l'interruption de ces traitements.

Voies biliaires

Augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter d'Oddi avec arrêt de l'évacuation biliaire et augmentation de la pression dans les canaux biliaires (douleurs chez les sujets à qui on a enlevé la vésicule).

Ceci explique la nécessité, si on les utilise dans les coliques hépatiques, d'associer un anti-spasmodique à la morphine.

Voies urinaires

Augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions de l'uretère. Malgré cette action spasmogène, avec des anti-spasmodiques, la morphine peut être prescrite dans les coliques néphrétiques en raison de la puissance de son action analgésique. Elle peut être à l'origine d'un globe vésical.

11.3.2.4 Action sur l'oeil

Myosis par stimulation centrale du noyau para-sympathique du III.

Il ne disparaît pas en utilisation chronique, et c'est donc un bon signe d'intoxication chronique.

11.3.2.5 Rein et diurèse

Effet antidiurétique par diminution de la filtration glomérulaire (il y aurait une diminution du nombre de néphrons actifs) et augmentation de la sécrétion d'ADH.

11.3.2.6 Effets divers

- Action *histamino-libératrice* pouvant expliquer l'occasionnelle broncho-constriction, la vasodilatation capillaire périphérique, et des rougeurs cutanées parfois difficiles à différencier d'effets allergiques, possibles mais exceptionnels
- Tendance à l'hypothermie (dépression du centre thermorégulateur hypophysaire et légère diminution du métabolisme basal)
- Hyperglycémie à fortes doses (libération de catécholamines)

11.3.3 Principaux effets indésirables

- Nausées, vomissements qu'on peut prévenir
- Constipation qu'on *doit* prévenir systématiquement
- Dépression respiratoire, qu'un bon ajustement des doses peut éviter, majorée par certaines co-prescriptions
- Rétention urinaire (surtout en cas d'obstacle uréthro-prostatique)
- Dépression cardiovasculaire (bradycardie, hypotension)
- Sédation ou parfois excitation, confusion majorée par l'association à certains autres psychotropes.
- Hypertension intra crânienne

11.3.4 L'utilisation

11.3.4.1 Indications

Traitement de la douleur (douleurs chroniques, surtout cancers, mais aussi aiguës : infarctus du myocarde, hémorragie interne)

Des douleurs chroniques par excès de nociception (s'opposant à « neurogènes »), lorsqu'on est arrivé au troisième palier de l'OMS, après avoir essayé les antalgiques périphériques purs du 1^e palier (paracétamol) et les associations paracétamol opiacé faible (2^e palier), présentant moins de effets indésirables.

Chez le sujet cancéreux, on peut parfois le faire d'emblée.

Règle : *adapter les doses en fonction de l'efficacité, et de la tolérance, qu'il faut évaluer fréquemment ; choisir la forme à la cinétique d'action la plus adaptée à l'évolution dans le temps de la douleur*

11.3.4.2 Les formes disponibles

Il existe des ampoules injectables.

Il existe aussi des ampoules buvables de morphine, et de multiples formes à libération rapide : Sevredol* ou Actiskenan*, qu'on donne toutes les 4 heures, car leur effet ne dure pas plus, à moins d'en donner beaucoup, ce qui fait courir le risque de dépression respiratoire lors du pic plasmatique (en fait, du pic tissulaire).

Il existe aussi des comprimés de morphine à libération prolongée (LP) qui permettent, en 1 prise (Kapanol*LP) ou 2 prises quotidiennes (comprimés de Moscontin* de 10 à 100 mg ou granules de Skenan LP* de 10 à 200 mg inclus dans des gélules ouvrables), d'équilibrer les malades dont les douleurs sont stables ou prolongée.

Les formes à libération rapide permettent de chercher la dose utile par une adaptation posologique rapide (en début de traitement), et permet (« interdoses ») de couvrir une recrudescence douloureuse aiguë momentanée sur un fond douloureux à peu près stable.

11.3.4.3 Quelques règles lorsqu'on traite des douleurs importantes durables

- Pour être efficace sur des douleurs qui durent, la morphine doit être donnée de façon **préventive plutôt que curative**.
- Il ne faut pas se laisser obnubiler par la crainte de la tolérance physique (limitée) ni par celle de la dépendance (d'autant moins importante que la réapparition de la douleur est prévenue et non attendue), ni d'une dépendance psychique apparente qui, chez un malade qui souffre, n'est que la recherche du médicament qui soulage.
- Il faut chercher, en augmentant **progressivement** la dose **orale**, la posologie individuelle antalgique, sans la dépasser (de 2,5 mg toutes les 4 heures à 5, 10, 20, 30, 45, 60... mg par prise), en se rappelant que la biodisponibilité de la morphine et la douleur elle-même sont très variables d'un sujet à l'autre.
Puis, éventuellement, passer aux formes à libération prolongée, en répartissant alors la posologie totale de la journée sur une ou deux prises, selon la spécialité choisie. Certains utilisent les comprimés à libération prolongée d'emblée, s'il n'est pas trop urgent de trouver la dose efficace.
- Il faut surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire (tout à fait exceptionnelle par voie orale si la *plus faible* dose *efficace* a été recherchée) ; on peut antagoniser les effets de la morphine, par un anti-morphinique, si besoin était.
- il faut **prévenir, ou surveiller de très près**, pour les traiter, les effets constipants, émétisants, respiratoires etc.
- La prescription **initiale** de morphine (en général 10mg × 6 ou 30mg × 2 si LP) doit tenir compte de l'âge du sujet (doses de départ plus faibles chez les âgés) du terrain pathologique, des contre-indications.

Question : pourquoi donner la morphine simple toutes les 4 heures ?

Réponse (prendre une loupe) :

Parce que si on en donne plus que les doses habituelles, certes on augmente la durée de l'effet, mais on a nécessairement en contre-partie un pic plasmatique plus élevé, et on craint son corollaire : la dépression respiratoire...

11.3.4.4 Contre-indications ou précautions d'emploi

+++ (chercher pourquoi ?...)

- Chaque fois qu'on peut être efficace avec un analgésique non toxicomanogène.
- Toxicomanes simulant une douleur (toujours faire un examen clinique complet avant de prescrire de la morphine ou toute substance du tableau des stupéfiants).
- Hypersensibilité à la morphine.
- Insuffisances respiratoires décompensées.
- Insuffisance hépatique et rénale majeure.
- Syndrome abdominal aigu, si la conservation de la douleur a une utilité (pour faire le diagnostic par exemple)
- Sujets intolérants (nausées, vomissements malgré une prévention adaptée, tendance syncopale)
Femme enceinte ou allaitante, « sauf nécessité impérieuse ».
- Diverticulose sigmoïdienne (car rupture des diverticules par son action spasmogène)

11.4 Autres agonistes entiers

REGLEMENTATION (voir chapitre 3 page 55)

Elle peut évoluer, mais en gros :

Liste I : *prescription pour un mois maximum, dont la délivrance ne sera renouvelée (par tranches de 1 mois) que s'il est écrit expressément sur l'ordonnance : à renouveler, la durée autorisée varie selon les spécialités. Mettre les durées en lettre pour éviter les erreurs.*

Stupéfiants : *ordonnance sécurisée, dose et durée en toutes lettres, prescription pour une durée de 7 à 28j selon les formes galéniques (7j pour toutes les formes I.V.), pas de renouvellement de la délivrance possible avec la même ordonnance.*

11.4.1 En liste I

Codéine liste 1, partiellement métabolisé en morphine et **dihydrocodéine** (Dicodin*).

Dextropropoxyphène (Antalvic*) en liste 1 (car ne serait pas toxicomanogène)

Tramadol, avec une forme LP

11.4.2 Inscrits sur la liste des stupéfiants

Il peut occasionnellement être intéressant de remplacer la morphine. Il existe des équivalences approximatives consacrées par l'usage entre les différents médicaments, selon leur voie d'administration.

Fentanyl : 300 fois plus puissant (doses utiles très faibles), utilisé en anesthésiologie ou, plus récemment, **en patch** (voie transdermique) ayant un effet pendant (en moyenne) 3 jours (**Durogésic**^o) ; si on retire le patch, les concentrations mettent 1/2 à 1 journée pour baisser de moitié. Grande variabilité inter et intra individuelle du passage transdermique, en cas de fièvre par exemple.

Cette forme n'est pas adaptée à la mise en route d'un traitement, sauf si on peut se permettre de prendre son temps, ni au traitement de douleurs aiguës

Pethidine ; syn : **meperidine** : (Dolosal*) moins actif, et a un métabolite convulsivant qui s'accumule en cas d'insuffisance rénale.

contre-indication de l'association à un IMAO (antidépresseur inhibiteur de la mono-amine oxydase)

Hydromorphone : gélules de Sophidone LP toutes les 12 h

Oxycodone : suppos d'Eubine*

Methadone : pharmacologiquement très proche de la morphine, elle est surtout utilisée dans certains centres, en solution par voie orale, chez les héroïnomanes, comme traitement de *substitution*, dans le cadre d'une prise en charge globale.

Dans le cadre de ces traitements au long cours, où on souhaite maintenir les concentrations de méthadone en plateau, on a pu observer des interactions conduisant à une baisse des concentrations et donc à des signes cliniques de type « sevrage », avec certains antiviraux très interactifs.

Ne jamais oublier que, en dehors des médicaments très prescrits, les interactions restent mal connues, et qu'il faut donc surveiller l'effet du traitement chronique si on introduit un nouveau.

11.5 Agonistes partiels

- **La buprénorphine**

Etant un agoniste partiel, elle a un effet maximal inférieur à celui de la morphine ; son effet maximal est approximativement celui de 250 mg de morphine par jour. Si elle est limitée dans son effet antalgique, elle serait aussi limitée dans sa capacité d'induire une dépression respiratoire, ce qui ferait son intérêt.

Il serait illogique de l'utiliser conjointement avec la morphine, puisque la buprénorphine a plus d'affinité pour les récepteurs que la morphine, et moins d'effet.

Temgesic* utilisable en sublingual comme **antalgique** (Subutex*, plus dosé, comme traitement de substitution des toxicomanies par les opioïdes).

Utilité :

1. une partie de la stimulation des récepteurs persiste, donc pas de syndrome de sevrage induit chez les toxicomanes
2. ses fluctuations plasmatiques sont moindres que celle de la morphine (demi-vie d'environ huit heures)

3. moins de dépression respiratoire.

- **La nalbuphine**

Elle est en liste I, et s'injecte seulement.

- **La nalorphine**

Chez un sujet n'ayant pas reçu de morphine, la nalorphine a des propriétés de même type que la morphine. C'est un agoniste partiel faible (ou agoniste antagoniste).

Analgesie faible, *dépression respiratoire*, effets secondaires (nausées, vomissements, excitation psychique avec logorrhée, voire hallucinations visuelles). Longtemps prétendue non toxicomane, il semble, en fait, qu'elle le soit.

Elle est *utilisée principalement pour combattre les effets déprimeurs respiratoires au cours de surdosage ou d'intoxication aiguë* par la morphine. Chez un sujet ayant reçu de la morphine, la nalorphine exerce un antagonisme à l'égard de la plupart des actions (dépression respiratoire, notamment). Si l'on dépasse la dose nécessaire, du fait de l'effet agoniste, la dépression respiratoire réapparaît et s'accroît.

11.6 Antagonistes (non analgésiques)

Chez un toxicomane à la morphine, l'administration d'antagonistes entraîne l'apparition brutale d'un syndrome de sevrage (\Rightarrow contre-indication absolue).

- **Naloxone** (Narcan*)

- C'est un antimorphinique pur, agissant 30 mn env.

- Traitement injectable d'un surdosage aiguë (overdose) aux opiacés, en cherchant la dose qui, sans induire de sevrage, rétablit un rythme respiratoire suffisant pour permettre un transport vers un respirateur.

- **Naltrexone**, (Revia*, Nalorex*)

Son effet maximal est approximativement celui de 250 mg de morphine par jour).

- Antagoniste morphinique utilisable par voie orale.

- Administré seul, il augmente la PA diastolique, diminue la température, diminue la fréquence respiratoire.

Utilisé comme « traitement de soutien », après une période de 7 à 10 jours de sevrage, *si* le sujet est prêt à le prendre régulièrement, pour prévenir des rechutes.

Chapitre 12

Les antalgiques périphériques purs

12.1 Le paracétamol

C'est l'analgésique antipyrétique en vente libre, qui est dans toutes les pharmacies familiales. C'est justifié, par la quasi absence d'effets indésirables chez des personnes en bonne santé, *en dehors* de la situation où le contenu d'un tube est avalé (par un enfant qui veut jouer...)

12.1.1 Propriétés pharmacocinétiques

Voie orale (VO) : résorption digestive rapide et complète. Diffusion dans l'organisme bonne.

Pic de concentration plasmatiques : 30 min à 60 min après la prise.

Demie-vie vie courte : 2-3 heures.

Métabolisme hépatique : fabrication de métabolites réactifs (par le cytochrome P450).

« Détoxification » par le glutathion contenu dans les cellules hépatiques, de ces métabolites réactifs, potentiellement hépatotoxiques (si le glutathion manque, ce qui est le cas lorsque les quantités ingérées dépassent 8 g ou dans des situations de dénutrition ou de surdosage). C'est là le facteur limitant à l'augmentation des doses de paracétamol.

12.1.2 Propriétés pharmacologiques

Antalgique d'effet rapide.

Antipyrétique

Pas ou très peu anti-inflammatoire, alors qu'il est inhibiteur des cyclo-oxygénases (cf plus loin).

Cependant, il n'est qu'un très faible inhibiteur en présence de peroxydes, qu'on trouve dans les lésions inflammatoires.

Parce qu'il n'a pratiquement pas de propriétés anti-inflammatoires, il n'a pas non plus les effets indésirables qui sont liés à cette propriété (cf plus loin). C'est ce qui fait que, comme antalgique ou comme antipyrétique, il est largement préféré à l'aspirine, surtout chez l'enfant, chez les hém-

philes et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

12.1.3 Effets indésirables

Exceptionnels à dose thérapeutique.

12.1.4 Posologie

Enfant : 20 mg/kg, 4 fois par jour.

Adulte : 1 g, 4 fois par jour, sauf chez les sujets dénutris et les sujets alcooliques, dont le foie serait lésé par des prises inférieures à celles des autres sujets.

Bébé : 10 mg/kg 6 fois par jour.

12.1.5 Surdosage

Nécrose hépatique dose-dépendante : décès à partir d'une prise de 8 à 10 g chez l'adulte normal.

La symptomatologie clinique est tardive.

Il existe un antidote, qui aide à reconstituer les réserves de glutathion et qui doit être donné précocement, si la dose ingérée est importante : la N-acétylcystéine.

Mais comme l'antidote (comme tout médicament) comporte lui-même des risques, (car il peut induire des chocs anaphylactiques graves, mais rares), il doit être prescrit à bon escient, c'est à dire avec des arguments solides concernant le niveau des prises ou des concentrations plasmatiques de paracétamol atteintes ou restantes.

Le paracétamol doit donc impérativement être gardé hors de la portée des enfants.

12.1.6 Formes disponibles

Très nombreuses spécialités, contenant des doses variées de paracétamol.

Attention aux associations de spécialités contenant chacune un peu de paracétamol, que les gens s'achètent (automédication) pour la toux, la fièvre, la rhinopharyngite, le syndrome grippal, etc...

12.2 Autres antalgiques (peu ou pas anti-inflammatoires)

La Noramidopyrine

A perdu la plupart de ses indications, car il s'agit d'un dérivé de structure chimique dite

« pyrazolée ».

Or les pyrazolés sont susceptibles d'induire (de façon rare) des agranulocytoses, par un mécanisme vraisemblablement immuno-allergique, comme d'ailleurs un AINS (anti inflammatoire non stéroïdien) : la phenylbutazone, réservée à des indications très limitées.

De tels effets immunoallergiques surviennent d'autant plus volontiers qu'on est exposé de façon répétitive (= sensibilisation).

Il s'agit néanmoins d'un antalgique efficace, qu'on peut encore utiliser lorsqu'on a épuisé les autres possibilités

Elle existe en comprimés et sous forme injectable ; en IV, elle doit être injecté lentement (plus de 5 mn+++), faute de quoi le bolus médicamenteux, c'est à dire l'embol concentré en médicament induirait des chocs cardiogéniques.

La floctafénine

Peut induire des symptômes allergiques, dont des chocs.

N'est presque plus utilisée.

12.3 Les anti-inflamatoires non stéroidiens et l'aspirine

Même si utilisés à dose inférieure à la dose anti-inflammatoire, ils ont un effet antalgique, ce ne sont PAS des antalgiques périphériques PURS.

Un exemple : l'aspirine

Anti-inflammatoire à partir de 4 fois 1 gramme par jour, on l'utilise comme antalgique en-dessous de 3 grammes par jour.

Chapitre 13

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Les AINS sont utilisés principalement dans le traitement des douleurs articulaires ou osseuses, et comme antipyrétiques, comme antalgiques, ou comme antiaggrégants.
- La plupart des effets des AINS sont strictement en miroir de ceux d'une prostaglandine : ils expliquent directement la majorité des effets indésirables, des précautions d'emploi et des contre-indications
- Les différences entre eux portent essentiellement sur l'importance de l'effet (et des risques qui y sont liés ?), et sur leur structure chimique plus ou moins immunogène, pouvant conduire à des effets indésirables différents
- Les AINS ne doivent pas être utilisés lorsqu'un antalgique périphérique peut suffire, et la nécessité de la prolongation d'un traitement doit être réévaluée souvent.
- L'arrivée sur le marché d'inhibiteurs plus spécifiques de la COX2 pourrait diminuer certains risques mais pourrait aussi en introduire de nouveaux. Leur rapport bénéfice-risque par rapport aux anciens n'est pas encore bien évaluable en pratique courante.
- Le marché des AINS est très important ; de ce fait, l'information sur cette classe (et en particulier celle fournie par les fabricants) les concernant est rarement objective.

13.1 Les effets des PG, et, en conséquence, les effets des AINS

| Cibles | | Effet des prostaglandines | Effet des AINS |
|-----------------------|-------------|---|---|
| SNC | | élève le seuil auquel les régulations hypothermisantes se déclenchent | Antipyrétique |
| Douleur | | + | Antalgique |
| Plaquettes | Cox 1 seule | via prostacycline → anti-agrégant, via thromboxane → pro-agrégant | Antiagrégant |
| Estomac | | inhibition sécrétion acide + augmentation de la sécrétion de mucus | Ulcérigène |
| Rein | | Si déplétion hydro-électrolytique, vasodilatation pré-glomérulaire | ↑ créatininémie si... |
| Bronches | ??? | Dilatation | Bronchoconstriction |
| Inflammation | | Douleur, rougeur, chaleur | Anti inflammatoire |
| Réparation tissulaire | | Cicatrisation (d'un ulcère, d'une colite, entre autres) | Favorise la survenue de perforations et de saignements digestifs |
| Utérus | | Contraction | Retarde/↓ les contractions douloureuses des règles ou de l'accouchement |
| Canal artériel (CA) | | CA reste ouvert | Fermeture in utero du CA |

Les AINS étaient utilisés largement depuis déjà X années lorsque, les effets des prostaglandines (PG) étant mieux connus, on s'est intéressé aux effets rénaux. Il s'est avéré que ceux-ci sont fréquents, et très gênants chez la personne âgée, une des populations les plus exposées... Il faut des années pour bien connaître les risques présentés par un médicament !

13.2 Les effets connus des AINS et les précautions ou contre-indications qui en découlent

| Cibles | Effet des AINS | Contre-indication/ précautions d'emploi |
|-----------------------|---|--|
| SNC | Antipyrétique | |
| Douleur | Antalgique | |
| Plaquettes | Antiaggrégant | anémie (par saignement) |
| Estomac | Ulcérigène | lésion digestive (dont ulcère) évolutive, ATCD d'ulcère. |
| Rein | ↑ créatininémie si... = insuff rénale fonctionnelle | P. Agée, déshydratation, insuffisance rénale. |
| Bronches | Bronchoconstriction | ATCD de bronchoconstriction provoquée par un AINS. |
| Inflammation | Anti inflammatoire | |
| Réparation tissulaire | Favorise la survenue de perforations et de saignements digestifs | |
| Utérus | Retarde/↓ les contractions douloureuses des règles ou de l'accouchement | fin de grossesse |
| Canal artériel (CA) | Fermeture in utero du CA, au dernier trimestre surtout. | |

13.3 Interactions par addition ou antagonisme d'effets (= pharmacodynamiques)

| en rapport avec | médicaments | résultat |
|------------------------------|---|--|
| l'inhibition des PG | autres AINS IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), diurétiques | -oedèmes, aggravation d'une HTA -antagonisme au niveau hydro-electrolytique et TA |
| l'effet anti-agrégant | Antivitamines-K, autres AINS, ticlopidine | saignements, en particulier digestifs |

13.4 Autres effets indésirables, peu prévisibles

de mécanisme immuno-allergique

Il existe plusieurs classes chimiques d'AINS (ouvrir les pages jaunes du Vidal), certaines étant plus immunogènes que d'autres.

Les réactions immuno-allergiques sont plus fréquentes et graves pour les « pyrazolés » (utilisation très limitée). Le premier de la classe des « oxicams » a été supprimé en raison de ce type de risques.

Parmi les plus récents, les inhibiteurs dits spécifiques de la Cox 2, peuvent présenter d'autres risques : à titre d'exemple, le celecoxib contient un radical sulfamidé (voir anti-infectieux) et comme tel, pourrait introduire un risque potentiel chez les sujets présentant un antécédent allergique aux sulfamides.

idiosyncrasiques

(= on en connaît pas le mécanisme avec certitude)

Chez certains sujets prédisposés (qui ont souvent une polyposse nasale, une rhinorrhée, de l'asthme, ou un urticaire chronique), on peut voir apparaître lors de la prise d'aspirine, puis d'un autre AINS, un ensemble de symptômes qui évoquent une réaction allergique, mais n'en est pas, avec notamment une importante broncho-constriction.

La réaction, dose-dépendante, peut être croisée avec tout autre AINS, mais n'est le plus souvent pas de mécanisme allergique ; en effet, pour faire une réaction allergique croisée, il faut un déterminant allergénique commun dans les structures moléculaires, ce que n'ont en commun que les quelques AINS d'une même classe chimique donnée.

Parmi les explications proposées, on invoque le fait que l'acide arachidonique serait, chez

certaines sujets, beaucoup transformé en leucotriènes (très bronchoconstricteurs) quand cet acide arachidonique n'est plus transformé en prostaglandines.

Faut-il qualifier d'effet indésirable grave l'entretien (possible) d'une polypose nasale par un AINS ?

13.5 Classements des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Il est probable qu'il existe des *différences qualitatives d'effets* entre les différents anti-inflammatoires, mais elles ne sont pas bien identifiées (en dehors des inhibiteurs « spécifiques » de la COX 2, récents). On sait cependant qu'un sujet peut répondre à un produit et non à un autre.

Les classes chimiques figurent dans les pages jaunes au début du dictionnaire Vidal, dans la rubrique « anti-inflammatoires », sous-rubrique anti-inflammatoires non stéroïdiens ; et aussi dans la rubrique « antalgiques antipyrétiques », sous-rubrique « antalgiques non opiacés ». Il est important de la consulter pour éviter, devant un effet indésirable de nature immuno-allergique de réintroduire un AINS de structure trop semblable.

Le risque acceptable dépend de l'indication ⇒ **l'inscription sur la liste II ou la liste I.**

Les AINS peuvent, selon le niveau de risque lié à leur utilisation, être dans 3 situations « administratives » (voir le chapitre « **L'ordonnance et les règles de prescription des médicaments** » page 55) :

- **Liste I**, ceux dont les risques sont les plus importants, souvent avec une demi-vie longue, dont les indications sont donc les plus limitées (situations où les autres échouent parfois).
La phenylbutazone (pyrazolés), l'indometacine (indolés) et les oxicams
- **Liste II**, ceux dont les risques sont acceptables lorsqu'on a besoin d'un anti-inflammatoire dans une indication comme la douleur des dysménorrhées en prise discontinue itérative, par exemple.
Les dérivés arylcarboxyliques et la plupart des fénamates
- **Hors liste** : des spécialités de certains AINS qui, à certaines doses au moins, semblent présenter un risque suffisamment limité et contrôlable pour pouvoir être utilisés sans prescription médicale. Les doses d'AINS quand ils sont utilisés comme antalgiques sont inférieures de moitié (environ) aux doses anti inflammatoires.
Les salicylés parce que tout le monde « sait » les utiliser
L'ibuprofen et le kétoprofen, à dose antalgique.

La liste sur laquelle les médicaments sont inscrits dépend pour l'essentiel des qualités ou risques propres de la molécule ; toutefois, ce que les prescripteurs ou les consommateurs en savent compte aussi. Un médicament mal utilisé peut être proposé en prescription restreinte aux seuls spécialistes du domaine, de façon à faciliter la formation des prescripteurs (moins nombreux) sur le sujet...

Chapitre 14

Corticostéroïdes

C'est depuis 1948 que les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique. Depuis, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies.

Les effets indésirables des corticoïdes, responsables de leur mauvaise réputation, sont souvent évitables ou peuvent être minimisés.

Le choix d'une corticothérapie se fait sur un équilibre acceptable entre une activité anti-inflammatoire suffisante et des effets indésirables tolérables.

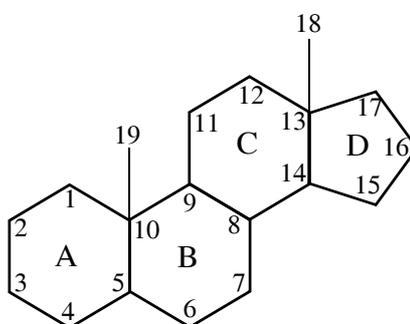
14.1 Propriétés pharmacodynamiques

14.1.1 Relation structure-activité

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité **glucocorticoïde** prédominante, comme le **cortisol**, soit une activité **minéralocorticoïde** prédominante, comme l'**aldostérone**.

A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés **glucocorticoïdes** (corticostéroïdes) de **durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre** que la molécule mère.

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane (cf schéma) des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité (cf exemple dans le tableau ci-dessous).



Noyau prégnane

| Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde | Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire |
|--|--|
| Cétone (C=O) en 3 Cétone en 20 Double liaison 4-5 sur le cycle A Hydroxy (OH) en 11 β | Double liaison 1-2 Fluor en 6 α ou 9 α Méthylation en 6 α Hydroxy en 17 et en 21 |

Il est admis que la durée d'action du glucocorticoïde, historiquement appelée « demi-vie biologique » (tableau ci-dessous) correspond à la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la **prednisone**, la **prednisolone** et la **méthylprednisolone**. Le tableau ci-dessous fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théorique.

| | Activité anti-inflammatoire | Activité minéralo-corticoïde | Equivalence de doses | Demi-vie biologique (heures) |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Hydrocortisone | 1 | 1 | 20 mg | 8-12 |
| Cortisone | 0.8 | 0.8 | 25 mg | 8-12 |
| Prednisolone* | 4 | 0.8 | 5 mg | 12-36 |
| Méthylprednisolone | 5 | 0.5 | 4 mg | 12-36 |
| Triamcinolone | 5 | 0 | 4 mg | 12-36 |
| Bétaméthasone | 25 | 0 | 0.75 mg | 36-54 |
| Dexaméthasone | 25 | 0 | 0.75 mg | 36-54 |
| Cortivazol | 60 | 0 | 0.3 mg | > 60 |

*Prednisolone = métabolite pharmacologiquement actif après prise orale de prednisone

14.1.2 Propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive

Les actions des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité et de l'inflammation sont résumées ci-dessous :

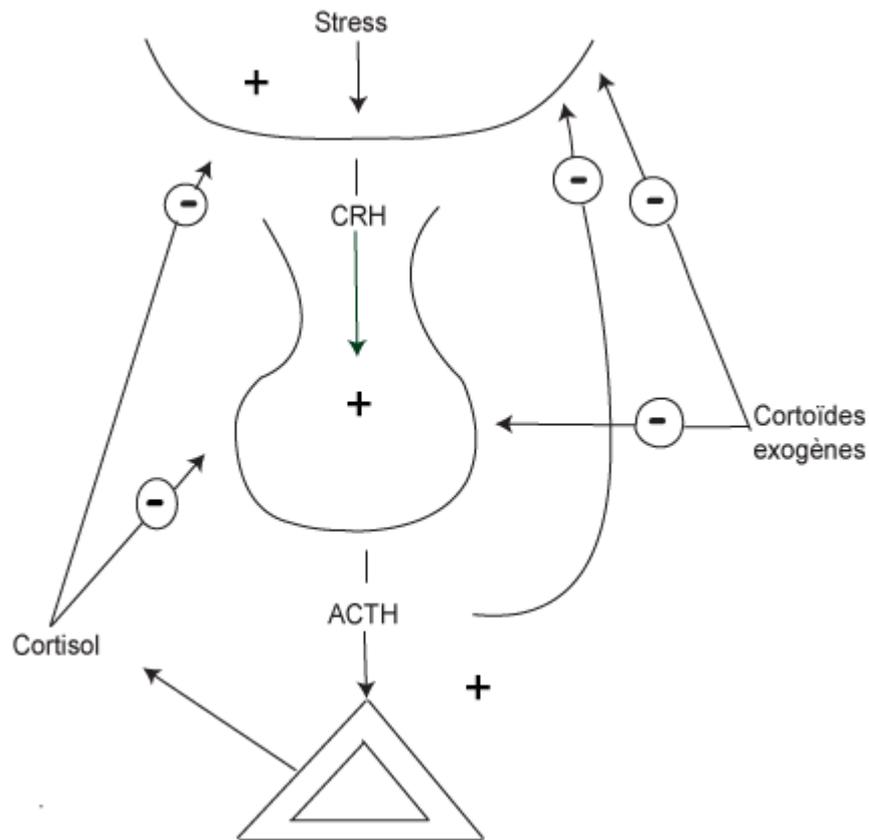
- **Cytokines** : inhibition de la transcription des cytokines pro-inflammatoires
- **Médiateurs de l'inflammation** :
 - Diminution de l'acide arachidonique par la synthèse de lipocortine-1 qui possède une activité anti-phospholipase A2.

- **Molécules d'adhésion** : Inhibition de leur expression
- **Cellules sanguines de la lignée blanche**
 - *Macrophages* : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses
 - *Polynucléaires neutrophiles* : ↑PNN circulants, inhibition de l'adhésion, fonctions peu altérées
 - *Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes* : circulation, effet anti-allergique.
 - *Lymphocytes* : ↓ lymphocytes circulants
 - *Lymphocytes T+++* : inhibition production, prolifération, fonctions lymphocytes T helper, supresseurs et cytotoxiques.
- **Cellules endothéliales** : diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'afflux des leucocytes.
- **Fibroblastes** : ↓ prolifération, ↓ production protéines (collagène)

14.1.3 Autres propriétés

Elles sont en règle à l'origine des effets indésirables des glucocorticoïdes

- **Propriétés liées à l'effet glucocorticoïde** :
 - **Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien** :
La diminution du cortisol endogène dépendant des concentrations plasmatiques et du corticoïde.



Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

- **Effet hyperglycémiant**
 ↑ synthèse hépatique et ↓ utilisation périphérique du glucose
- **Modification de la répartition des graisses corporelles**
- **Diminution des réserves en calcium**
- **Perte musculaire**
- **Effets sur le système nerveux central :**
 Troubles de l'humeur et comportementaux, euphorie, insomnie
- **Propriétés liées à l'effet minéralocorticoïde**
 ↑ réabsorption tubulaire de Na^+ , excrétion rénale de K^+ et d'eau

14.2 Mécanismes d'action

14.2.1 Récepteur aux glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, **intracellulaires**. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule.

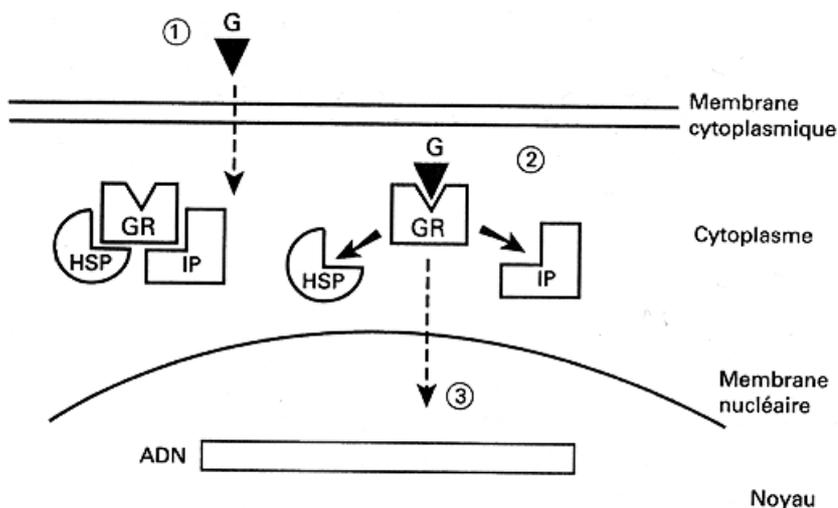
On distingue 3 domaines fonctionnels (cf schéma ci-dessous) :

- *domaine d'activation du gène* (ou de régulation transcriptionnelle), ou domaine immunogénique
- *domaine de liaison à l'ADN*
- *domaine de liaison au ligand*



Il est présent sous forme **inactive** dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline (cf schéma).

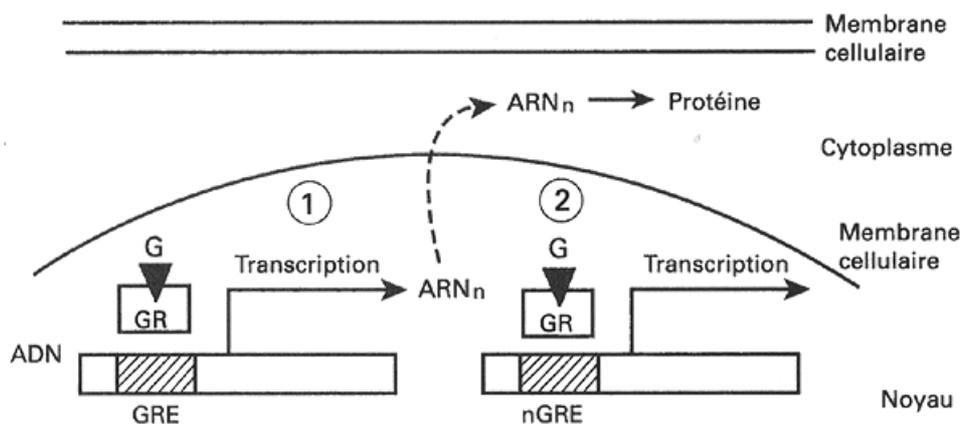
Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire). Cette étape est schématisée sur la figure suivante :



14.2.2 Régulation transcriptionnelle

— Action directe sur la transcription

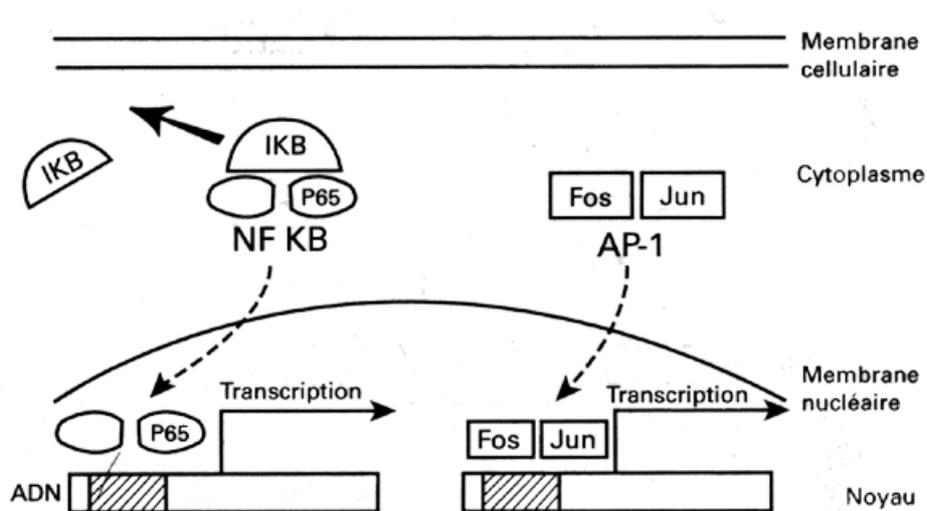
Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE. et exerce ainsi une activation de la transcription. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB (cf infra, (1)). Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible (2) :



Action transcriptionnelle directe : effet positif ou négatif

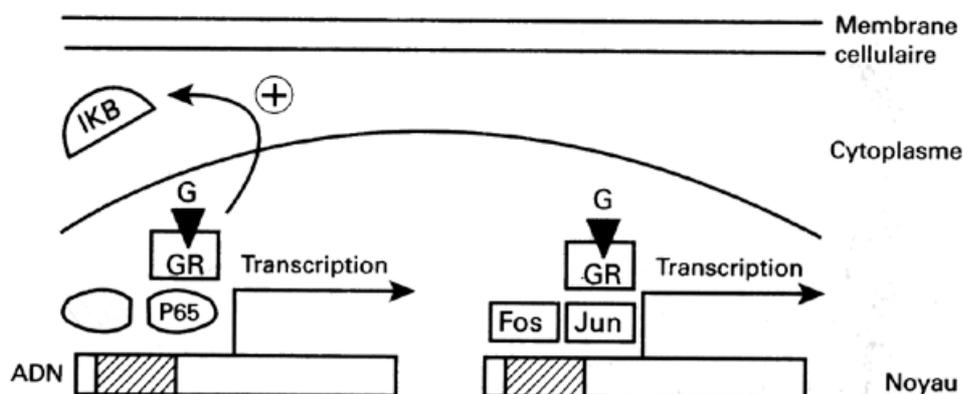
— Action transcriptionnelle indirecte : action sur les facteurs de transcription AP-1, NF-κB et NF-IL6

les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF-κB et NF-IL6. L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes. Le mécanisme d'action par l'intermédiaire des facteurs de transcription est schématisé dans les figures suivantes.



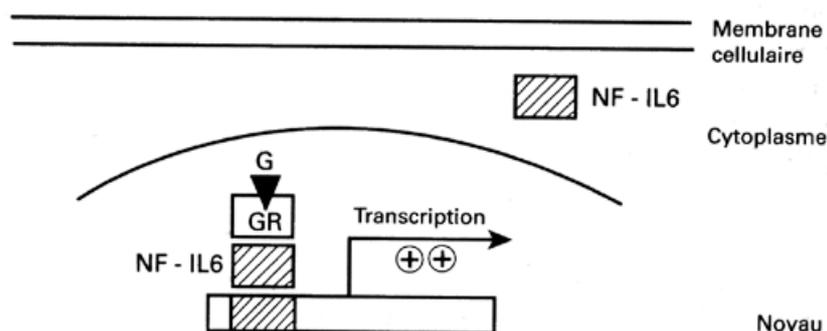
Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription (a)

Action des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 lors de la réaction inflammatoire. Activation de la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation : NF- κ B est inactivé en situation cytoplasmique par la liaison à la protéine I κ B. Le relargage de celle-ci permet à NF- κ B son transfert en situation intranucléaire et son activation ; AP-1 est formé d'un dimère constitué par les sous-unités Fos et Jun.



Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription (b)

Action inhibitrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit en situation intranucléaire avec la sous-unité p65 de NF- κ B et la sous-unité Jun de AP-1. Il inhibe ainsi l'action transcriptionnelle des deux facteurs de transcription. Le complexe glucocorticoïde-récepteur est aussi responsable d'une augmentation de la synthèse de I κ B, favorisant l'inactivation de NF- κ B.



Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription (c)

Action activatrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec le facteur de transcription induit par l'IL-6 (NF-IL-6) et permet une activation de son effet transcriptionnel.

— Action sur la structure chromosomique

Les glucocorticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine en dé-acétylant les histones, ce qui entraînerait un enroulement plus serré de l'ADN réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et ainsi inhibant l'expression des gènes concernés.

14.2.3 Effets non génomiques

Il pourraient être responsables des effets rapides des corticoïdes, par des actions membranaires, des actions post-transcriptionnelles sur les ARNm, les protéines.

14.3 Pharmacocinétique

14.3.1 Absorption

L'absorption digestive (dans la partie initiale du jéjunum) de la prednisone est rapide, d'environ 80 % par voie orale après dose unique. Après absorption, la prednisone est transformée en prednisolone, métabolite actif, par 11 β -hydroxylation hépatique. Le métasulfobenzoate de prednisolone (Solupred[®]) est toutefois moins bien absorbé que la prednisone (Cortancyl[®]) ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité. Cela incite donc à choisir plutôt la prednisone dans le traitement des maladies inflammatoires.

14.3.2 Fixation protéique

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone) à deux protéines de transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), alpha 2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité.

14.3.3 Métabolisme : mal connu

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase ainsi que la 20 céto-stéroïde réductase. La 6 β -hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques. Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone.

14.3.4 Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable, de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

14.4 Interactions médicamenteuses

14.4.1 Pharmacodynamiques

- **Hypokaliémie :**
Augmentation du risque d'hypokaliémie si association à des médicaments hypokaliémiants (ex : diurétiques)
Augmentation des risques liés à l'hypokaliémie (torsade de pointe si association avec des médicaments allongeant l'espace QT, digitaliques)
- **Equilibre glycémique :** modification de l'effet des hypoglycémiants

14.4.2 Pharmacocinétiques

— Diminution de l'effet des corticoïdes

- si association à des **inducteurs enzymatiques** (ex : rifampicine) : risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone.
- Si administration avec des pansements gastriques, par absorption digestive du corticoïde

— Augmentation du risque d'effets indésirables

du corticoïde si association à des inhibiteurs enzymatiques : risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone

— Diminution de l'effet du lithium : ↓ lithiémie par ↑ clairance rénale du lithium

14.5 Indications

Liste non exhaustive.

Les indications des corticoïdes sont très variées et reposent sur des niveaux de preuves de qualité variable, dépendant de la fréquence des maladies traitées :

Maladies inflammatoires systémiques

(dans leurs formes sévères, avec atteinte multiviscérale)

Lupus érythémateux systémique, dermato-polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, pseudo-polyarthrite rhizomélique, maladie de Still, spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose sévère, rhumatisme articulaire aigu.

Vascularites sévères

Périartérite noueuse, granulomatoses de Wegener, maladie de Horton, maladie de Behçet, Churg et Strauss, vascularites allergiques systémiques.

Dermatoses inflammatoires

Dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse), pyoderma gangrenosum, érythrodermie avec retentissement cardiaque, syndrome d'hypersensibilité avec atteinte viscérale sévère, formes graves des hémangiomes du nourrisson (pronostic fonctionnel ou vital). En cure courte : lichen plan profus, syndrome de Sweet, névrite de réversion lépreuse, acné fulminans, eczéma de contact sévère.

Maladies néoplasiques et contexte de néoplasie

Lymphomes, myélomes, prévention des vomissements au cours des chimiothérapies, hypercalcémie, oedème cérébral d'origine tumorale,...

Atteintes inflammatoires pleuro-pulmonaires

Asthme, bronchopathies chroniques, pneumopathie d'hypersensibilité, hémorragies alvéolaires, fibrose interstitielle idiopathique, pleurésies et/ou péricardites non bactériennes.

Affections neurologiques

Paralysie faciale *a frigore*, sclérose en plaques, traumatismes médullaires, myasthénie grave.

Insuffisance surrénale

Insuffisance surrénale chronique (hydrocortisone orale), aiguë (Hémisuccinate d'hydrocor-

tisone parentérale)

Autres indications

Colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune, prévention et traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose lipoprotéique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, uvéïte, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de Quervain.

Indications controversées

- Urticaire aigu
- Affections allergiques ORL, respiratoires
- Sclérodémie
- Syndrome de Gougerot-Sjögren

14.6 Effets indésirables

Fonction de :

- terrain (âge, antécédents pathologiques, maladie)
- posologie quotidienne, dose totale, durée du traitement
- nature du corticoïde
- voie et mode d'administration

14.6.1 Effets prévisibles+++ , liés aux propriétés pharmacologiques

14.6.1.1 Hypercorticisme iatrogène

- Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing
- Diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- Hyperlipidémie
- Hypercatabolisme protéidique
- HTA, hypokaliémie
- Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
- Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation
- inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

14.6.1.2 Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal

- Insuffisance surrénale aiguë
- Reprise évolutive de l'affection initiale
- Hypertension intra-crânienne bénigne de l'enfant

14.6.1.3 Accidents digestifs

- Ulcères gastro-duodénaux +/-, ulcérations de l'oesophage, de l'intestin grêle, du colon, du rectum. Cette toxicité digestive est cependant moins importante que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Perforations
- Pancréatite aiguë, pancréatite chronique

14.6.1.4 Immunosuppression

Risque infectieux :

bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques

virus : herpès, varicelle-zona, maladie de Kaposi (HHV8)

parasites : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose...

14.6.2 Effets imprévisibles plus rares

- Troubles neuro-psychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques
- Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique
- Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente
- Thromboses veineuses (liées aussi aux maladie sous-jacentes...)

14.7 Modalités d'utilisation par voie générale

14.7.1 Les posologies sont variables d'une indication à l'autre et en fonction du terrain

Ex : <10 mg/jour (atteintes inflammatoires articulaires)
3 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'enfant)
1 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'adulte)

Elles varient également dans le temps, les doses les plus importantes correspondant à l'initiation du traitement (traitement ou dose d'attaque), avec une diminution progressive jusqu'à un traitement d'entretien ou un arrêt (cf infra).

La durée de la corticothérapie est également fonction de l'indication ainsi que de la réponse thérapeutique.

14.7.2 Rythme des prises

En général : 1 prise matinale (8 h)

Parfois 2 à 3 prises quotidiennes

Traitement à **jour alterné** 1 jour sur 2 (posologie double) :

Ce schéma a montré son **intérêt** dans la prévention de certains effets indésirables :

- ↓ freinage de l'axe corticotrope
- ↓ aspect cushingoïde
- ↓ retard de croissance (pédiatrie)
- ↓ risque infectieux

Mais ne diminue pas

- l'ostéoporose
- la cataracte
- le risque d'insuffisance surrénale aiguë

Et peut ne pas contrôler les maladies inflammatoires très évolutives.

14.7.3 Cas particulier : injections IV de très fortes doses de glucocorticoïdes = bolus, assaut, pulse, flash

Indications : pathologies très évolutives avec un risque vital ou fonctionnel à très court terme

Posologie : de 250 à 1000 mg de méthylprednisolone (Solumédrol®) en 1 heure, 3 jours consécutifs

Surveillance clinique en milieu hospitalier nécessaire

Efficacité et tolérance > traitement classique ??? (non clairement prouvée)

Intérêt : sélectionner les maladies et/ou malades « cortico-sensibles » et « corticorésistants », permettant ainsi d'anticiper sur l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement prolongé.

14.7.4 Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables (traitement prolongé)

- **Alimentaires** (diététicienne)
 - Régime désodé

- Régime pauvre en « sucres rapides »
- Apports caloriques normaux, riches en protéines
- **Mesures médicamenteuses**
 - Potassium par voie orale si nécessaire
 - Prévention de l'ostéoporose : évaluation facteurs de risque
 - activité physique, traitement substitutif de ménopause+++...
 - Souvent ostéodensitométrie osseuse à faire à M0 et M6
 - si normal : 1 g/j de calcium + 800 U/j 25 OH vitamine D
 - Si ostéopénie : étidronate (Didronel®) 400 mg/j 14 jours tous les 3 mois + 1 g de calcium le reste du temps
 - Traitement anti-ulcéreux : si épigastalgies, pansement gastrique à prendre à distance. Fibroscopie si suspicion d'ulcère. En cas d'ulcère confirmé, pas de contre-indication de la corticothérapie, traiter l'ulcère.

14.7.5 Décroissance du traitement

Quand ?

Lorsque le contrôle de la maladie est obtenu (1 à 2 mois).

Comment ?

↓ ≈10 % tous les 10 jours

But d'une décroissance progressive : éviter la rechute (réapparition de la maladie) et rebond (réapparition sur un mode aggravé de la maladie). La corticodépendance est définie par la rechute en dessous d'une dose seuil.

A 5 - 7,5 mg d'équivalent prednisone sécrétion physiologique cortisol

14.7.6 Surveillance d'une corticothérapie générale

| Interrogatoire | Clinique | Examens complémentaires |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — appétit — observance du traitement — observance du régime — troubles du sommeil — état psychique — signes digestifs — signes musculaires — signes ostéo-articulaires | <ul style="list-style-type: none"> — prise de pression artérielle — surveillance du poids — température — courbe de croissance (enfants++) — examen ophtalmologique avec mesure de tension oculaire — examen cutané | <ul style="list-style-type: none"> — ionogramme sanguin — glycémie à jeûn — protidémie — cholestérolémie — triglycéridémie — numération formule sanguine — ostéodensitométrie (début et 6 mois) |
| signes de rechute de la maladie traitée | | |

14.8 Autres voies d'administration

14.8.1 Corticoïdes inhalés : traitement de fond de l'asthme

- Molécules : béclométhasone, dexaméthasone, budésonide..
- Technique d'inhalation : aérosol-doseur avec ou sans chambre d'inhalation, inhalateur de poudre
- Devenir :
 - 80 % sur l'oropharynx
 - 10 % sur le plastique
 - 10 % sur les bronches
 - 1 % passage systémique
- Effets indésirables :
 - Locaux : raucité de la voix, candidose buccale
⇒ Prévention par rinçage de la bouche, chambre d'inhalation
 - Systémiques : mal évalués, < voie générale
ostéoporose, retard de croissance
inhibition axe corticotrope possible si > 1500 µg/j adulte, 400 µg enfant

14.8.2 Dermocorticoïdes

Classification

en 4 classes de très fort (1) à faible (4) en fonction de

- vasoconstriction cutané (blanchiment) corrélée à l'effet anti-inflammatoire
- essais cliniques comparatifs

≈ 30 spécialités commercialisées (non associées à d'autres molécules)

Effet recherché

effet anti-inflammatoire local, parfois effet atrophiant

Multiples indications en dermatologie

Exemples

| Activité très forte (classe 1) | Activité forte et modérée (classes 2 et 3) | Activité faible (classe 4) |
|---|--|---|
| <p><i>Utilisation brève sur lésions résistantes et de surface limitée - relais par classe de puissance inférieure :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Psoriasis (localisation palmo-plantaire+++) — Lichénification, — Lichen — Cicatrices hypertrophiques, chéloïdes — Pemphigoïde bulleuse (forme limitée ou contre-indication au traitement systémique) — Sclérodermie en plaques — Pelade | <ul style="list-style-type: none"> — Eczéma de contact (+éviction de l'allergène+++) — Dermatite atopique — Psoriasis (localisé, cuir chevelu, visage, psoriasis inversé) — Lichen plan — Lichen scléro-atrophique génital — Prurigo non parasitaire — Dyshidrose — Piqûre d'insectes — Erythème solaire — Lupus discoïde — Sarcoïdose | <ul style="list-style-type: none"> — Traitement d'entretien/ relais des dermocorticoïdes plus puissants — Dermite séborrhéique — Eczéma (paupières) |

Effets indésirables locaux des dermocorticoïdes

| |
|--|
| <p>Atrophie cutanée :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Epidermique (réversible) : épiderme en « papier à cigarette », fragile, pseudo-cicatrices spontanées, retard de cicatrisation — Dermique : purpura ecchymotique, télangiectasies, vergetures (définitives+++) — Hypodermique (surtout en cas d'injections peu profondes) |
| <p>Dermites du visage :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Acné induite, aggravation d'une rosacée, dermite péri-orale |
| <p>Infections cutanées bactériennes, mycosiques, virales</p> |
| <p>Effets secondaires oculaires (traitement des paupières)</p> <ul style="list-style-type: none"> — Glaucome — Cataracte |
| <p>Autres (le plus souvent réversibles à l'arrêt) :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Hypopigmentation (peaux pigmentées+++) — Hypertrichose — Granulome glutéal (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson) — Sensibilisation (additifs ou corticoïde lui-même) |

Effets indésirables systémiques des dermocorticoïdes

Au maximum : idem corticothérapie générale

En pratique, si bon contrôle, rares mais possibles à forte dose, si classe 1-2

14.8.3 Ne pas oublier les autres voies d'administration

- Collyres
- Intra/péri-articulaire
- Intra-nasal (spray)
- Intra-auriculaire
- Intra-thécale

Chapitre 15

Neurologie - Psychiatrie

15.1 Antimigraineux

15.1.1 Généralités

Physiopathologie de la céphalée migraineuse

Vasodilatation craniovasculaire

Rôle de la vasodilatation des artères extra-craniennes, dure-mère et scalp (blocage par tartrate d'ergotamine).

Réflexe axonal : Activation du système trigémino-vasculaire :

Fibres sensibles (de distribution presque exclusivement unilatérale) issues de la branche ophtalmique du V innervant les artères du polygone de Willis, les vaisseaux pie-mériens, les sinus veineux intra-craniens et les vaisseaux de la dure-mère. L'activation de ce système provoque la libération de neuropeptides vasoactifs (substance P, neurokinine A, CGRP) qui déclenchent une inflammation neurogène (vasodilatation, extravasation de protéines et dégranulation de mastocytes entraînant la libération de bradykinine, d'histamine, de prostaglandines)

Extension de la réponse inflammatoire par conduction nerveuse

Information nociceptive dans noyau du V puis voies centrales de la douleur.

Blocage de cette inflammation neurogène par les triptans et DHE indépendant de l'effet vasoconstricteurs mais en relation avec l'effet agoniste 5TH1B/D (empêchant la libération des neuropeptides vasoactifs)

Transmission centrale de la douleur

Elle peut être étudiée par l'étude de l'induction de la protéine c-Fos (phosphoprotéine nucléaire) qui traduit l'activation neuronale.

La stimulation de la dure-mère du sinus du ganglion du V provoquent l'expression du c-Fos dans les cellules des couches I et II du noyau du V. Cet effet est bloqué par le sumatriptan et la DHE (effet via l'effet agoniste 5HT1B/D ?) mais aussi par la morphine, l'aspirine le valproate (rôle du GABA ?, NMDA ?)

On distingue deux types de traitement :

- l'un est le traitement **de la crise** que vise à diminuer la durée et la sévérité de la crise ;

- l'autre est le traitement **de fond** à envisager quand les crises sont trop fréquentes et qui vise surtout à réduire la fréquence de ces crises.

15.1.2 Traitement de la crise

Son objectif est de supprimer ou de diminuer l'intensité des symptômes de la crise et de stopper son évolution. Les mécanismes d'action des médicaments sont variés.

Schématiquement, 2 grands mécanismes d'action peuvent être retenus :

l'inhibition de la cyclo-oxygénase

l'action sur les récepteurs sérotoninergiques et adrénergiques

15.1.2.1 Les triptans

sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan

administration par voie injectable (SC) par spray nasal ou per os

- Effets pharmacologiques
Agoniste 5HT_{1D}
Inhibition peptide CGRP, VIP et substance P (Zolmitriptan)
Entraîne une vasoconstriction artérielle et
Est actif en phase douloureuse
- Devenir dans organisme
Bonne biodisponibilité en SC (douleur au point d'injection), **très médiocre** per os
Délai d'action court en SC (20 mn)
Élimination rapide (1/2 vie 2 h en moyenne)
- Effets indésirables
Vaso-contriction artérielle : possibilité de spasme coronarien
Interaction médicamenteuse : ne pas associer avec des médicaments à activité sérotoninergique (IMAO, inhibiteurs du recaptage, dérivés de l'ergot de seigle)
Syndrome sérotoninergique
- Contre-indications
Infarctus du myocarde, cérébral, angor, troubles du rythme cardiaque (WPW), traitements contenant de l'ergotamine et 5HT
- Présentation

Sumatriptan SC

Imigrane[®] indiqué dans crise de migraine (non remboursé)

Ampoule 6 mg, 1 injection par crise (possibilité deuxième injection avec intervalle 1 heure)

[**Imiject**[®] indiqué dans algies vasculaires de la face, remboursé, ordonnance médicaments d'exception]

Sumatriptan spray nasal

Imigrane ampoule à 10, 20 mg

Au max 2 ampoules de 20 mg/j, intervalle de 2 heures

Sumatriptan per os

Imigrane cp à 50, 100 mg

Au max 300 mg/j

Zolmitriptan

Zomig cp 2.5 mg

Au max 5 mg/j intervalle entre prise de 2 heures

Naratriptan

Naramig cp 2 ;5 mgh

Au max 5 mg/j intervalle de 4 heures

15.1.2.2 Tartrate d'ergotamine

Le traitement doit être précoce, quand le sujet sent venir sa crise.

a. Effets pharmacologiques

- action antimigraineuse par son effet vasoconstricteur sur les artères extracrâniennes (stimulation sérotoninergique).
- effet agoniste partiel sur 5-HT
sur NA
- vasoconstriction des artères extra crâniennes (5-HT)
- vasoconstriction sur artères périphériques (NA)
- constriction veineuse (effet alpha-stimulant)
- fermeture de Shunt artérioveineux
- stimulation de l'area postrema à l'origine d'une action émétisante.

b. Devenir dans l'organisme

Après administration per os, la résorption est mauvaise (stase gastrique pendant la crise migraineuse et first-pass hépatique important), ce qui explique la faible biodisponibilité et la grande variabilité inter-individuelle.

L'association avec caféine augmente la biodisponibilité.

c. Effets indésirables

- troubles digestifs qui obligent parfois à l'emploi de la forme rectale.
- Les accidents liés à la vasoconstriction sont qualifiés d'« ergotisme » ; paresthésies, phénomènes douloureux, crampes, qui doivent faire rechercher une prise chronique ou une contre-indication et faire discuter l'arrêt du traitement.
- Des accidents ischémiques ont été rapportés, notamment après utilisation simultanée d'ergotamine et de troléandomycine TAO[®] et d'Erythromycine[®], de Josacyne[®] contre-indiquant cette association. Il convient de rester prudent quant à l'association avec les autres macrolides et si possible l'éviter.

d. Contre-indications

Elles découlent de l'effet vasoconstricteur :

- HTA sévère

- insuffisance coronaire
- grossesse
- syndrome de Raynaud

e. Présentation - posologie

Gynergène[®] caféiné

Le Gynergène[®] ne doit pas être administré en traitement continu (toujours en raison des risques liés à l'effet vasoconstricteur)

- per os comprimés 1 mg
- suppositoires 2 mg : 1 à 2 mg au début de la crise (prodromes), soit 1 à 2 comprimés ou 1 suppositoire. Peut être renouvelé une demi-heure plus tard si la crise persiste.
- 6 mg par jour
- Ne pas dépasser 10 mg par semaine (risque d'ergotisme).

15.1.2.3 Dihydro-ergotamine

- voie parentérale (0.5 à 1 mg IM ou IV)
- spray nasal (résorption très rapide de : 1 à 2 mg), Diergo Spray[®]

Les effets secondaires, les contre-indications sont identiques (en plus, obstructions nasales et rhinorrhées ont été rapportées pour la forme spray).

15.1.2.4 Antalgiques, Anti-inflammatoires

1. **Antalgiques**

- Paracetamol nombreuses spécialités
- Amidopyrine Optalidon[®] 0.25 à 0.50 g (risque d'agranulocytose ; c'est un dérivé pyrazolé).

2. **Acétylsalicylique**

Dose : 500 à 1 000 mg

L'effet dans la crise migraineuse est probablement en rapport avec un effet inhibiteur sur la cyclo-oxygénase.

Sa résorption est diminuée pendant la crise (partiellement corrigeable par administration simultanée de metoclopramide, antiémétique).

Pour les effets secondaires et contre-indications, voir en rhumatologie.

Soit sous forme d'acétyl salicylate ou en association avec métoclopramide (Cephalgan, Migpriv)

3. **AINS**

tels que :

Naproxène Naprosyne[®] 750 à 2 000 mg

Indometacine Indocid[®] 25 à 50 mg

Pour leurs effets indésirables et contre-indications, voir en Rhumatologie.
Ces médicaments n'ont pas l'indication dans le traitement des migraines

15.1.3 Traitement de fond

Son objectif est de prévenir la survenue de la crise ou de diminuer la fréquence des crises. Son utilisation s'envisage dès que la fréquence des crises dépasse 2 par mois.

Il doit être continué pendant plusieurs mois.

L'action pharmacologique des différents traitements se fait via la sérotonine et la noradrénaline essentiellement

15.1.3.1 Di-hydro-ergotamine : DHE

Dergotamine[®], DHE Lafarge[®], DHE Sandoz[®], Ikavan[®], Seglor[®]...

Possède un effet agoniste partiel :

- sur les récepteurs 5-HT
- sur les récepteurs alpha-vasculaires (plus marqué sur la circulation veineuse)

A fortes doses, bloque des récepteurs 5-HT et alpha.

Posologie : 9 mg/24 heures environ, répartis en 3 prises.

15.1.3.2 Substances à tropisme sérotoninergique

1. Methysergide (Désernil[®])

Pharmacologie

- Antagoniste des récepteurs 5-HT₂ (inhibiteur de la vasoconstriction induite par la 5-HT)
- Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par la 5-HT ;
- Diminue la libération d'histamine
- Effet agoniste partiel 5-HT sur des récepteurs du tronc cérébral.

Effets secondaires

- troubles digestifs, sensation de malaise
- somnolence diurne ou insomnie
- fibrose rétropéritonéale (on pense pouvoir diminuer ce risque si les cures ne dépassent pas 6 mois et ne sont répétées, si nécessaire, qu'après intervalle de 3 à 4 semaines).

Posologie

Elle doit être progressive et la dose efficace fixée par tâtonnements (comprimés à 2,2 mg : 1 à 4 cp/jour).

2. Autres

- Dimetiotazine Migristène[®] : dérivé des phénothiazines
Traitement de fond : 40 à 60 mg/jour
- Pizotifène Sanmigran[®] : dose 3 à 4 cp/jour (posologie croissante)
Somnolence, constipation, prise de poids
- Oxetorone Nocertone[®] : dose 2 cp/jour
Somnolence.

15.1.3.3 Médicaments noradrénergiques

1. Bêta-bloquants

Propranolol (AVLOCARDYL[®], HEMIPRALON)

De nombreux essais contrôlés ont confirmé l'action prophylactique du propranolol dans la migraine

D'autres bêta-bloquants se sont révélés aussi efficaces :

metoprolol : SELOKEN[®], LOPRESSOR[®]

Effet anti-migraineux

Pour beaucoup de bêta-bloquants retrouvés efficaces dans les migraines, l'absence d'activité bêta-stimulante intrinsèque pourrait expliquer l'effet anti-migraineux (maintien d'un tonus vasoconstricteur). Mais d'autres ont une ASI donc cette explication n'est pas complètement satisfaisante.

Autre explication possible : blocage de la synthèse de thromboxane (Tx A₂).

Pharmacologie, effets secondaires, contre-indications (cf. SNA - Cardiologie)

Posologie du propranolol (AVLOCARDYL[®]) : 80 à 160 mg/jour, répartis en 2 prises.

Durée du traitement : au moins 3 à 4 mois (effet retardé possible).

2. Indoramine (Vidora[®])

Pharmacologie :

- effet alpha-bloquant post-synaptique
- anti-histaminique
- antidopaminergique
- antisérotoninergique
- antiprostaglandine F₂

Posologie : 2 comprimés par jour

Effets secondaires :

- risque d'hypotension, somnolence, d'éjaculation rétrograde

15.1.3.4 Anticalciques

Flunarizine (SIBELIUM[®]) : efficacité retrouvée lors d'essais contrôlés.

Pharmacologie :

- effet anti-calcique
- effet anti-histaminique
- effet sérotoninergique
- effet dopaminolytique

Effets secondaires :

- somnolence, prise de poids
- syndrome parkinsonien, dépression

15.1.3.5 Antidépresseurs

Utilisés mais dont l'efficacité n'a pas été complètement démontrée ou confirmée.

- Amitriptyline (LAROXYL[®])
Dose : 10 à 60 mg/j, maintien de l'effet jusqu'à 30 semaines.
Effets pharmacologiques, effets secondaires et contre-indications : cf. Psychiatrie.
- D'autres imipraminiques peuvent être utilisés : clomipramine ANAFRANIL[®] (10 mg/j).

15.1.3.6 Anti-inflammatoires

Les traitements proposés dans le traitement de fond sont identiques à ceux proposés dans le traitement de la crise (A-acétyl-salicylique, AINS).

15.1.4 Conduite du traitement de fond

Le nombre de traitements proposés est important. Un traitement de fond est indiqué quand la migraine (par sa fréquence et son intensité) retentit sur la vie quotidienne, entraîne un abus d'antalgiques ou de dérivés de l'ergot (deux crises violentes ou cinq crises par mois).

Le choix est fonction des traitements antérieurs déjà prescrits et de leur résultat (effet thérapeutique, tolérance), en tenant compte aussi de la durée de ce traitement, des automédications potentielles, de la sévérité et de la fréquence des crises.

La prescription de ces médicaments doit tenir compte des précautions d'emploi et des contre-indications, impose de rechercher une posologie optimale (progression des doses), de maintenir le traitement pendant un temps suffisant pour permettre de juger de son efficacité (2 à 3 mois), de le changer en cas de non efficacité.

La durée du traitement est difficile à chiffrer mais doit tenir compte de la sévérité de la migraine (En règle, traitement de 4 à 6 mois **si efficace**, diminution progressive pour posologie minimale ou arrêt).

15.1.5 Céphalées induites par les antimigraineux

Des céphalées (souvent interprétées comme des récurrences de céphalées migraineuses) induites par abus de triptans (comme pour tous les antimigraineux probablement) ont été rapportées. Ces céphalées disparaissent le plus souvent après sevrage des différents traitements. Une réévaluation thérapeutique s'impose à chaque fois qu'apparaît une exacerbation des céphalées conduisant à une surconsommation d'antimigraineux.

15.2 Anti-parkinsoniens

Tous les médicaments actuellement utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson sont purement symptomatiques et doivent être poursuivis pendant toute la vie du malade. C'est à ce prix seulement qu'une amélioration d'ailleurs souvent partielle, du tremblement, de l'hypertonie, de l'akinésie et des troubles végétatifs pourra être obtenue.

Les lésions responsables du Parkinson siègent pour une partie au niveau des noyaux gris centraux, dont la concentration en dopamine est abaissée. Il semble exister à ce niveau un équilibre entre les systèmes cholinergique et dopaminergique, toute diminution de la dopamine et/ou toute augmentation de l'acétylcholine étant des facteurs aggravants dans la maladie de Parkinson. Cette hypothèse est en accord avec les effets aggravants de certaines substances chez le parkinsonien : les neuroleptiques (bloqueurs des récepteurs dopaminergiques) aggravent le Parkinson, ou même créent des syndromes parkinsoniens voisins.

De plus, il semble que l'akinésie et à un moindre degré l'hypertonie, soient les conséquences cliniques directes du déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux.

En fait, d'une manière schématique la maladie de Parkinson peut se résumer en deux points :

- diminution du tonus dopaminergique,
- augmentation (vraie ou relative) du tonus cholinergique.

En thérapeutique, on peut tenter de rétablir cet équilibre perturbé de deux façons :

- en diminuant le tonus cholinergique : on utilise les anticholinergiques (ou antiparkinsoniens « classiques »).
- en augmentant le tonus dopaminergique : on utilise des stimulants dopaminergiques.

15.2.1 Anticholinergiques

C'est en 1867 que Charcot et son élève Ordenstein ont pour la première fois remarqué l'efficacité des alcaloïdes de la Belladone dans le traitement de la maladie de Parkinson. Mais ce n'est qu'en 1945 que la notion d'action anticholinergique centrale apparaît et qu'elle est reliée à l'activité antiparkinsonienne.

Jusque vers 1966, la chimiothérapie de la maladie de Parkinson a été presque exclusivement dé-

pendante de substances anticholinergiques, et il a été généralement accepté que l'efficacité clinique des alcaloïdes de la Belladone et les substances anticholinergiques de synthèse dans cette indication traduisaient probablement leurs propriétés anticholinergiques centrales. Mais à cette époque le mécanisme et surtout le niveau de l'action étaient totalement inconnus.

15.2.1.1 Différents anticholinergiques

Parmi les anticholinergiques de synthèse, on peut distinguer :

- Les dérivés de l'atropine : étybenzatropine (Ponalide[®]) (forme injectable)
- Les substances ayant une analogie de structure tant avec l'atropine qu'avec certains anti-histaminiques :
 - trihexyphénidyle (Artane[®]). Il posséderait en outre une action excitante propre recherchée par certains toxicomanes. Il se présente également sous une forme galénique permettant une seule prise par jour (Parkinane[®]).
 - procyclidine (Kemadrine[®])
 - bipéridène (Akinéton retard[®])
 - orphénadrine (Disipal[®])
- Des dérivés des dibenzothiépinés :
 - tropatépine (Lepticur[®])

15.2.1.2 Utilisation thérapeutique

L'estimation des résultats obtenus avec ces antiparkinsoniens anticholinergiques est difficile à chiffrer. La plupart des auteurs donnent 20 à 30 % de bons résultats.

Ils agissent essentiellement sur le tremblement et l'hypertonie. Leur action est quasi nulle sur l'akinésie.

L'interruption brutale du traitement fait courir un risque de syndrome de sevrage (déshydratation, confusion, désorientation temporo-spatiale).

Actuellement ils sont utilisés

1. Comme **correcteurs** du syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques : ce sont les seuls anti-parkinsoniens efficaces dans cette indication.
(NE PAS ASSOCIER DE FAÇON SYSTEMATIQUE++++)
2. Comme traitement dans les **formes trémulantes pures** de la maladie de Parkinson.
3. En **association avec la L-Dopa** dans les autres formes.

15.2.1.3 Effets secondaires et contre-indications

Toutes ces substances possèdent en commun des propriétés anticholinergiques. Au niveau du système nerveux autonome, on parle de propriété parasympholytique.

Effets secondaires :

- Sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, mydriase avec cycloplégie (paralysie de l'accommodation).
- Troubles mnésiques.
- **CONFUSION+++.**

Contre indications :

- Glaucome à angle fermé.
- Adénome prostatique.
- Bronchite chronique.

15.2.2 Les médicaments dopaminergiques

C'est en 1960 que des auteurs autrichiens en examinant des cerveaux prélevés par autopsie chez des sujets décédés de la maladie de Parkinson, constatent un effondrement du taux de dopamine et de l'acide homovanillique (métabolite de la dopamine dans le striatum). Il existait une corrélation entre le contenu en dopamine de cette structure et le degré de pigmentation de la substance noire. Après avoir vainement essayé la dopamine (elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique), on s'est adressé à la L-Dopa, son précurseur immédiat.

15.2.2.1 L-Dopa seule ou L-Dopa + IDDP (inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique)

Lorsqu'on administre de la L-Dopa à un malade par voie orale, seule une petite quantité de la dose ingérée arrive dans le système nerveux central, où transformée par le neurone dopaminergique en dopamine par la **dopa décarboxylase centrale**, elle pourra exercer son action.

1. Propriétés pharmacologiques de la L-Dopa

La L-Dopa est transformée au niveau du neurone dopaminergique en dopamine par la dopa-décarboxylase centrale.

Effets centraux

- au niveau du striatum, la dopamine formée va compenser le déficit de la maladie de Parkinson (rigidité, akinésie, tremblement)
- propriétés hallucinogènes et confusionnelles
- baisse du taux de prolactine (récepteurs hypothalamo-hypophysaires)

Effets périphériques

- propriétés émétisantes (récepteurs de l'area postrema hors barrière hémato encéphalique)
- propriétés cardiovasculaires
 - hypotension à faible dose

- hypertension (effet de type alpha +) et/ou troubles du rythme à forte dose (effet de type B +).

2. Pharmacocinétique

Il existe une très grande variabilité pouvant intervenir dans les fluctuations d'effets.

La résorption

est complète mais est limitée par :

- une décarboxylation intestinale (50 à 70 % de la L-Dopa est décarboxylée au niveau intestinal).
- et par le passage de la barrière intestinale qui se fait par un mécanisme de transport commun à plusieurs acides aminés et saturable.

Paramètres pharmacocinétiques

- pic plasmatique atteint en 1 à 2h
- 1/2 vie courte (environ 1,5 h)

++ Le passage de la barrière hémato encéphalique se fait par un mécanisme de transport compétitif (avec d'autres acides aminés) et saturable.

La variabilité interindividuelle est importante. Il semble pour un malade donné exister une assez bonne corrélation concentration/effet (taux plasmatique entraînant un effet moteur).

Métabolisme

un métabolite de la L-Dopa (3-O méthyl-Dopa) pourrait lors de traitement chronique s'accumuler et entrer en compétition avec la L-Dopa au niveau du passage de la BHE (responsable des pertes d'efficacité ou des fluctuations ?)

3. La L-Dopa+ inhibiteur de la Dopa décarboxylase périphérique (IDDP)

La majorité de la L-Dopa n'arrive pas dans les noyaux gris centraux, car elle est décarboxylée très vite à la périphérie par la **dopa décarboxylase périphérique** et transformée ensuite en noradrénaline par la dopamine B hydroxylase ; cette dernière transformation qui est à l'origine de certains effets secondaires périphériques de la L-Dopa.

Pour améliorer la thérapeutique par la L-Dopa, il était souhaitable :

- de prolonger la durée de vie de l'acide aminé à la périphérie.
- de la faire pénétrer en grande quantité dans le parenchyme cérébral pour y augmenter la concentration en dopamine.
- d'éviter les effets périphériques, dus vraisemblablement à la formation de catécholamines.

Deux inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique, le **bensérazide** et la **carbidopa** ont été associés à la L-Dopa, inhibent la transformation de celle-ci en dopamine à la périphérie (l'impact principal est au niveau gastrique) tout en respectant cette transformation au niveau central. Les inhibiteurs n'ont pas d'activité antiparkinsonienne propre. Administrés avec la L-Dopa, ils diminuent de 70 % environ la dose totale de L-Dopa pour obtenir le même effet clinique.

4. Médicaments

a. Associée à un IDDP

— MODOPAR[®] L-Dopa + benserazide
gélules à 62,5 mg
125 mg
250 mg

comprimé dispersible dosé à 125 mg

— SINEMET[®] L-Dopa + carbidopa
comprimés à 100 mg
250 mg

b. Forme à libération prolongée

— MODOPAR LP[®] (125 mg)

— SINEMET CR[®] (200 mg, 100 mg)

- forme galénique particulière entraînant une prolongation du temps de dissolution ;
- indiquées plus particulièrement lors de fluctuations d'effet du traitement standard ;
- ne permettent pas de diminuer le nombre de prises et ne résolvent pas le problème du passage de la barrière hémato-encéphalique.

5. **Utilisation thérapeutique**

La L-Dopa malgré ses effets secondaires reste le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson.

La L-Dopa est principalement active contre l'akinésie et l'hypertonie. Son efficacité sur le tremblement existe, mais elle survient au bout d'un plus long temps de traitement, et elle est de moins bonne qualité que sur les deux autres symptômes.

L'association L-Dopa + IDDP présente exactement le même profil d'activité que la L-Dopa seule. Elle permet d'arriver plus rapidement à la dose efficace, et a surtout accru la tolérance du début de traitement. L'augmentation progressive des posologies jusqu'à l'obtention de doses adaptées à chaque patient est la règle (300 à 1 500 mg/j).

6. **Effets secondaires Incidents - Accidents**

Ils sont résumés sur le tableau suivant :

| | L-DOPA | L-DOPA + IDDP |
|--|---------------|--|
| <i>Effets secondaires « périphériques »</i> | | |
| Troubles digestifs nausées-vomissements | +++ | ± |
| Troubles cardio-vasculaires troubles du rythme | ++ | + |
| crises hypertensives | ++ | 0 |
| Hypotension orthostatique | +++ | ± (s'expliquant peut-être par une participation centrale) |
| <i>Effets secondaires « centraux »</i> | | |
| Troubles psychiques | ++ | ++ |
| Mouvements anormaux | +++ | +++ |

Les troubles psychiques

Se traduisent par des manifestations diverses : troubles du sommeil, hypersomnie diurne, insomnie, irritabilité, état d'agitation, délires, hallucinations, anxiété. Les effets indésirables disparaissent en règle à l'arrêt de la dopathérapie (ils nécessitent parfois, en cas de tableaux délirants, l'utilisation de neuroleptiques aggravant alors le syndrome extra pyramidal, les neuroleptiques atypiques, olanzapine-clozapine, du fait d'effets extra-pyramidaux induits moindres, sont à préférer)

Perte d'efficacité de la L-Dopa

Se traduit au bout de quelques années par une diminution d'effet antiparkinsonien et conduit à une augmentation des doses (avec risques de mouvements anormaux).

Fluctuations d'effets

- Akinésie paradoxale (rare)
- Fluctuations nyctémérales
- En rapport avec les prises

Au bout de quelques années *l'effet est plus lent* à apparaître et disparaît plus vite (« épuisement »). Au maximum, on peut passer très rapidement d'une phase de déblocage (« on ») à un blocage complet (« off ») : *effet « on off »*.

Plusieurs mécanismes sont discutés pour expliquer ces effets « on-off » :

- effet toxique de la L-Dopa
- modifications de la sensibilité des récepteurs (stimulation pulsatile et intermittante des récepteurs)
- capacité de stockage de Dopamine nigrostriatale diminuée, donc dépendante des taux plasmatiques.

En pratique :

- fractionnement des doses et/ou utilisation des formes à libération prolongée dans le but de diminuer les fluctuations cinétiques ;
- association avec agoniste dopaminergique.

Les mouvements anormaux

- dyskinésie milieu de dose
- dyskinésie début et fin de dose
- dystonie

Les dyskinésies de milieu de dose surviennent pendant les périodes de déblocage quand les taux de L-Dopa dépassent un certain seuil, seraient en rapport avec l'action de la L-Dopa sur des récepteurs striataux dopaminergiques hypersensibles (hypersensibilité de dénervation) En pratique, ces dyskinésies nécessitent le fractionnement des doses et association avec agonistes dopaminergiques.

- Les dyskinésies de début et fin de dose sont d'explication plus difficile (stimulation de récepteurs à haute affinité ?) et nécessitent le fractionnement des doses.
- Les dystonies souvent douloureuses, témoignent d'un surdosage (souvent associées à des dyskinésies de milieu de dose) et peuvent nécessiter une diminution de posologie de L.Dopa avec association à un agoniste dopaminergique.

Toxicité de la L-Dopa ?

Lors du métabolisme de la L-Dopa, production de radicaux libres

Mais, impossible à ce jour de faire la preuve de la toxicité de la L-Dopa

7. Précautions - Contre-indications

a. Associations médicamenteuses

- Les IMAO non sélectifs sont contre indiqués (risque d'interaction cardiovasculaire avec hypertension paroxystique grave).
- Les neuroleptiques antagonisent l'effet de la L-Dopa et la L-Dopa est inefficace sur le syndrome extrapyramidal provoqué par les neuroleptiques. D'autre part, elle peut réactiver délire et hallucinations chez les schizophrènes.
(Attention aux médicaments dont les propriétés neuroleptiques sont mal connues).
- Vitamine B6 diminue les effets de la L-Dopa seule (pyridoxine : cofacteur de la Dopa-décarboxylase). Interaction non retrouvée avec L-Dopa et IDDP
- Papavérine diminuerait l'efficacité de la L-Dopa.
Attention, risque de potentialisation en cas d'association avec médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique (anti-hypertenseurs, imipraminiques...).
- Attention à l'association avec médicaments potentiellement confusionnants.

b. Contre-indications pathologie associée

- Troubles psychotiques
- Phase aiguë de l'infarctus du myocarde

15.2.2.2 Les agonistes dopaminergiques

1. **Bromocriptine**

Parlodel[®] comprimés à 2,5 mg, gélules à 10 mg)

a. Pharmacologie

- dérivé de l'ergot de seigle
- puissant agoniste dopaminergique (récepteurs D2 non liés à l'adényl-cyclase)
- agoniste partiel D1
Stimulation des récepteurs périphériques (effet digestif, cardio-vasculaire), et des récepteurs centraux (striataux, cortico-limbiques, hypothalamo-hypophysaires).
- la durée de l'effet clinique (antiparkinsonien) est plus longue que celle de la L-Dopa, de l'ordre de 3 à 5 heures.

b. Indication

En monothérapie (apparition retardée des dyskinésies)

En association avec L-Dopa (association précoce ou d'emblée ou quand il existe une perte d'efficacité des fluctuations d'effets et / ou des mouvements anormaux). Les posologies varient de 10 à 60 mg/j.

c. Effets secondaires - Incidents - Accidents comparables à la L-Dopa.

- troubles digestifs (administration de Motilium[®] en prévention)
- hypotension artérielle
- troubles psychiatriques (fréquents) de type délire, hallucinations
- perte d'efficacité au bout de quelques années

Autres : œdèmes des membres inférieurs, fibrose pleurale, rétropéritonéale

Les contre-indications restent les mêmes que pour la L-Dopa.

2. **Piribédil**

Trivastal[®] comprimés à 50 mg

(posologie : 100 à 200 mg/j)

- agoniste dopaminergique
- indiqué en monothérapie dans les formes trémulantes ou en association avec la Dopathérapie.
- les effets secondaires sont surtout neuropsychiques (confusion).

3. **Amantadine**

Mantadix[®] comprimés à 100 mg (200 mg/j)

- Agoniste dopaminergique, l'amantadine augmente par ailleurs la synthèse et la libération de la dopamine (de plus effet anticholinergique).
Potentialise les effets de la L-Dopa
Effet antiglutamate
- L'action antiparkinsonienne de l'amantadine s'épuise au bout de quelques mois, donc reste un médicament d'appoint (formes débutantes)

* Effets secondaires :

- de type anticholinergique
- de type agoniste dopaminergique (hypotension, confusion, troubles digestifs)
- œdèmes des membres inférieurs, livédo-réticulaires.

4. Apomorphine

Apokinon[®]

Agoniste dopaminergique le plus puissant (récepteur D1 et D2), utilisé :

- comme test thérapeutique (injection sous cutanée itérative de 1,5 mg, puis 3 mg, puis 4-5 mg jusqu'à l'obtention ou non d'une réponse clinique).
- dans le traitement des blocages (phase « off ») de patients traités par L-Dopa.

Injection SC : dose moyenne 3 mg

Délai d'action moyen 8 mn (pompe à infusion continue SC quand blocages trop fréquents)

(Administration sublinguale : dose moyenne 30 mg, avec un délai d'action moyen de 40 mn)

Administration intra-nasale : dose moyenne 6 mg avec un délai moyen d'action de 9 mn)

Les effets secondaires sont respectivement les nodules sous-cutanés, un goût désagréable et parfois stomatite et irritation de la muqueuse nasale.

Nécessité de l'associer au Dompéridone (Motilium[®]) pour limiter les troubles digestifs et l'hypotension.

Seule la voie injectable est utilisée (effet de premier passage important) mais l'administration en continue est malaisée.

Le test à l'apomorphine ne semble pas supérieur au test à la L-DOPA, sauf en terme de temps d'effet (1 heure versus 3/4 heure).

5. Autres agonistes dopaminergiques

- Lisuride (Dopergine[®]) agoniste D₂, activité thérapeutique proche de celle de la bromocriptine, mais sa 1/2 vie est plus courte. Les effets secondaires sont d'ordre psychiatrique ou dyskinétique. (comprimés à 0.2 mg, augmentation progressive des doses)

Indiqué en association précoce avec la L-DOPA, ou en cas de diminution d'effet de la L-DOPA

- Pergolide (Celance[®]) agoniste des récepteurs D₁, D₂, D₃ dont l'efficacité porte surtout sur les effets on-off. Les effets secondaires sont digestifs et psychiatriques (confusion, hallucinations).
- Ropirinole (Requip[®]) agoniste D₂ et D₃
- Pramipexole Agoniste D₂ et D₃ (rapidité de la titration et efficacité sur le tremblement)
- Cabergoline Agoniste D₂ (1/2 vie permettant une prise par jour)

Il ne semble pas exister, à l'heure actuelle, de consensus véritable quant à « l'heure » ou « le moment adéquat » à la prescription des agonistes dopaminergiques. En première intention et en monothérapie, la bromocriptine, le lisuride, le ropinirole ou le pergolide sont moins efficaces que la L-dopa seule (**mais retarde la survenue de dyskinésies**).

En association avec la L-dopa (et toujours en première intention), les résultats semblent meilleurs qu'avec la L-dopa seule (dose de L-dopa moindre, moins de mouvements anormaux).

En association avec la L-dopa (et toujours en première intention), les résultats semblent meilleurs qu'avec la L-dopa seule (dose de L-dopa moindre, moins de mouvements anormaux). Tous ces agonistes dopaminergiques pourraient avoir un effet neuroprotecteur. In vitro, ils ont des propriétés de bloqueurs de radicaux libres et diminuent le turn-over de la dopamine. Ils n'existent pas de données cliniques permettant d'affirmer ces propriétés.

15.2.3 IMAO type B selegiline (Déprényl[®], Otrassel[®])

Inhibiteur spécifique de la MAO de type B entraînant une diminution de la dégradation de la dopamine cérébrale.

Expérimentalement, la Sélégiline prévient (en pré-traitement) chez l'animal la toxicité du MPTP (le MPTP par son métabolite entraîne un syndrome parkinsonien expérimental).

La Sélégiline est indiquée en association à la L-Dopa en cas de perte d'efficacité de celle-ci ou de fluctuations d'effets (type « fin de dose, on-off » ou dyskinésies).

Dose :

- déprényl[®] : 10 mg/jour (posologies supérieures n'apparaissent pas plus actives).
- Otrassel[®] : 1.25 mg/j (lyophilisat oral se dissout sur la langue).

Principaux métabolites : L-métamphétamine et L-amphétamine (concentrations diminuées de 90 % pour otrassel en comparaison avec déprényl)

Nécessité de diminuer les doses de L-Dopa

Les incidents et accidents sont les mêmes que ceux de la L-Dopa. NE PAS ASSOCIER AVEC FLUOXETINE, SERTRALINE, PAROXETINE (hypersudation, sueurs troubles tensionnels, hyperthermie, agitation, confusion) IMAO, ANTIDEPRESSEURS.

Le rôle (effet antineurodegeneratif) de la sélégiline administrée seule a été discuté et les résultats des essais ne permettent pas de conclure dans ce sens.

15.2.4 Inhibiteurs de la COMT

Par l'inhibition de l'enzyme de dégradation de la L-dopa (COMT), ils permettent une augmentation de la durée d'action de celle-ci

Tolcapone Tasmar[®]

retiré du marché européen pour hépatite (encore commercialisé en Suisse et USA)

Entalcapone Comtan[®]

Inhibiteur spécifique et réversible de la COMT (pas d'effet pharmacologique propre sur signes parkinsoniens)

Action périphérique

Entraîne une augmentation de l'AUC de la Dopa d'ou augmentation de la réponse à la dopa

Nécessité de prendre le traitement en même temps que dopa

Potentialise les effets indésirables de la dopa (dyskinésies) d'où diminution des doses de Dopa

15.2.5 Stratégies thérapeutiques à la phase initiale

- **Abstention thérapeutique** si gêne fonctionnelle discrète ou n'entraînant pas d'handicap
- Si gêne fonctionnelle :
 - Patient < 60 ans
agoniste dopaminergique en monothérapie (handicap modéré)
agoniste dopaminergique associé à la dopathérapie, dose minimale efficace. (si gêne/handicap sévères)
 - patient > 70 ans
dopathérapie
 - patient entre 60 et 70 ans
association agoniste dopaminergique, dopathérapie (fonction de l'état général et cognitif)

15.3 Anti-épileptiques

15.3.1 Généralités

Deux mécanismes apparaissent comme principaux dans l'action des anticonvulsivants :

- augmentation, potentialisation de l'action du GABA
- blocage des canaux sodiques

Les mécanismes d'action avancés des anticonvulsivants sont multiples :

- effet stabilisant de membrane
- action sur les échanges ioniques (Ca), sur ATPase
- interférences avec les neuromédiateurs (NMDA, AMPA), neuromodulateurs (GABA, glycine...).

GABA

L'étude des modèles de convulsions expérimentales a conduit à des hypothèses de mécanismes d'action. Ainsi, le GABA supprime des crises provoquées par la strychnine, or l'acide valproïque inhiberait l'enzyme de dégradation du GABA. Les récepteurs neuronaux du GABA et des benzodiazépines sont liés, les barbituriques pourraient avoir un effet pré-synaptique sur l'inhibition GABA-ergique, mais aussi se fixent sur le site macromoléculaire du récepteur GABA. Le récepteur du GABA est couplé avec un ionophore (le GABA entraîne une modification de la perméabilité de la membrane au chlore induisant une hyperpolarisation et une inhibition de la transmission). Les benzodiazépines entraînent des modifications au niveau du complexe supramoléculaire formé du récepteur des benzodia-

zépines, du récepteur GABA et de l'ionophore aux ions Chlore (augmentation d'ouverture du canal chlore). Les barbituriques agissent en augmentant la durée d'ouverture du canal chlore.

Le vigabatrin par blocage de la GABA-transaminase, le tiagabine par l'inhibition du reuptake du GABA, augmente l'action du GABA

CANAUX SODIQUES

Plusieurs des antiépileptiques majeurs (phenytoïne, valproate, lamotrigine, carbamazépine) modifient l'excitabilité membranaire via leurs effets sur les canaux sodiques.

L'anti-épileptique idéal n'existe pas. Aucun des anti-épileptiques utilisés n'a un effet spécifique sur la survenue des crises, tous possèdent des effets latéraux, centraux multiples et chacun possède des effets indésirables propres par ailleurs.

15.3.2 Les barbituriques

15.3.2.1 Phénobarbital *Gardenal*[®]

1. Indications

C'est le premier médicament qui s'est révélé efficace dans le traitement des épilepsies et qui est encore très largement utilisé dans le traitement du Grand mal.

Son utilisation dans le Petit mal est plus discutée : pour certains, il est actif sur les épilepsies généralisées dont le Petit mal fait partie et il n'y a aucune raison de ne pas l'employer. Pour d'autres, il aggraverait le Petit mal chez l'enfant.

Par voie intraveineuse lente, il est actif dans l'état de mal épileptique.

2. Eléments de pharmacocinétique

Résorption digestive

- bonne ; pic plasmatique : 1/2 H à 4 H
- biodisponibilité absolue environ 100 %

Diffusion

- lente dans le S.N.C. (donc pas un traitement en urgence)
- passage transplacentaire

Elimination

- chez l'adulte, demi-vie très longue après administrations répétées et variable selon les sujets (60 - 120 H).
- demi-vie plus courte chez l'enfant et beaucoup plus longue chez le nouveau-né (supérieure à 500 heures !)
- transformation par les microsomes hépatiques puis élimination urinaire pH-dépendante du principe actif.

3. Propriétés pharmacologiques

Les Barbituriques possèdent des effets dépresseurs sur tous les tissus excitables et particulièrement sur le S.N.C.

- Effet anticonvulsivant (les barbituriques pourraient avoir un effet pré-synaptique sur l'inhibition GABAergique)
- Effet anti-épileptique
- Dépression S.N.C.
 - sédation, sommeil, anesthésie
 - l'excitation parfois observée est considérée comme témoignant de la dépression de « centres inhibiteurs ».
 - à dose suprathérapeutique, dépression respiratoire.

Tolérance pharmacodynamique et phénomènes de sevrage

- lors des traitements prolongés (plusieurs mois), alors que les concentrations plasmatiques sont stables, on voit diminuer certains effets centraux ; cela peut s'interpréter comme une régulation (modification de la sensibilité de certains récepteurs).
- ce type de régulation se produisant chez tout sujet (même volontaire sain) mis sous barbituriques, pourrait être une explication des phénomènes de sevrage observés chez quiconque, en cas d'arrêt brutal d'une prise de barbituriques.

Effet inducteur enzymatique

- Essentiellement d'enzymes d'oxydation ; son propre métabolisme est peu influencé.

En revanche, ceci est :

- à l'origine de bon nombre d'interactions aboutissant à l'inactivation de traitements associés.
- très probablement un facteur favorisant les toxicités liées à la fabrication d'un métabolite réactif.
- une explication possible au besoin accru en vitamines D et K et aux anémies mégaloblastiques par déficit en folate.
- à l'origine de déclenchement de crises aiguës de porphyrie.

4. Effets indésirables

En-dehors du risque interactif (induction enzymatique), les effets indésirables sont, en règle, rares. Certains sont directement liés aux propriétés pharmacologiques.

Effets centraux

- Sédation qui peut s'estomper avec le temps
- Excitation paradoxale rare (enfant - vieillard)

Effets liés au pouvoir inducteur

- Chez tout sujet traité, interactions inactivantes de : voir paragraphe suivant et Vidal.
- Ostéomalacie (problèmes de résorption surajoutés ?) répondant à de fortes doses

de vitamine D.

- Anémie mégaloblastique
- Hémorragies néonatales (mère traitée) nécessitant un traitement préventif chez la mère (vitamine K).

Autres

- de mécanisme immuno-allergique probable
- Toutes sortes d'atteintes cutanées ont été décrites (jusqu'aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson).
- arthralgies, « rhumatisme gardénalique » nécessitant l'arrêt progressif du traitement.

5. Associations médicamenteuses (liste non exhaustive)

- estroprogestatifs et progestatifs
- quinidine, hydroquinidine
- doxycycline
- ciclosporine effet
- theophylline diminué
- anticoagulants oraux
- digitoxine
- acide folique : en cas de supplémentation folique, baisse des taux plasmatiques du phénobarbital pouvant entraîner une diminution d'activité (augmentation de la clairance du phénobarbital et aussi éventuellement de la phénytoïne).
- acide valproïque : par inhibition enzymatique du métabolisme hépatique, il peut augmenter les taux plasmatiques de phénobarbital et donc ses effets indésirables (sédation).
- phénytoïne : possibilité de baisse des taux de phénytoïne (et de remontée au moment de l'arrêt du phénobarbital).
- carbamazépine : baisse de ses taux plasmatiques
- anti-dépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, alcool : majoration possible de la sédation (attention aux psychotropes qui abaissent le seuil épiléptogène).

6. Conséquences pratiques

1. Il existe un rapport très fixe entre dose administrée et taux plasmatiques, ce qui rend le maniement de ce médicament assez aisé.
2. Il existe une marge confortable entre dose utile (anti-convulsivante) et doses toxiques, à l'exception de la sédation (à laquelle s'établit une tolérance) qui peut parfois gêner en début de traitement, aux concentrations thérapeutiques.
3. La posologie en 1 prise (vu la longue $T_{1/2}$).
Chez l'adulte : environ 2 mg/kg/j
Chez l'enfant : 3 à 4 mg/kg/j
4. Le « steady-state » n'est obtenu qu'après 15 à 20 jours. C'est l'un des éléments à prendre en compte lorsqu'on discute une modification posologique.
5. Dose de charge parfois utilisée pour permettre d'obtenir plus rapidement des taux plas-

matiques « thérapeutiques ».

Dose utilisée = dose quotidienne \times 2 pendant 3 à 4 jours.

15.3.2.2 Autres barbituriques

En fait, il s'agit toujours de phénobarbital mais associé à des substances diverses. Certaines se comprennent : association à la caféine ou à l'amphétamine pour lutter contre l'effet sédatif, d'autres : association à des anticholinergiques, seraient justifiées par la diminution de certains effets secondaires du phénobarbital (cela reste à démontrer).

ALEPSAL[®] : phénobarbital + belladone + caféine

15.3.2.3 Primidone mysoline[®]

Cette substance, très proche du phénobarbital, est en partie transformée dans l'organisme en deux métabolites actifs dont le principal est le phénobarbital. Mais, la primidone elle-même possède des propriétés anticonvulsivantes.

Par ailleurs, s'est révélée efficace dans le traitement du tremblement essentiel (à la dose de 50 mg/j).

Tous les effets secondaires du phénobarbital, mais on peut en outre rencontrer : vertiges, nausées, vomissements, ataxie, diplopie, nystagmus, syndrome lupique, lymphadénopathie, réactions psychotiques aiguës.

15.3.3 Les hydantoïnes

La phénytoïne (Dihydan[®]) est aussi active que le phénobarbital dans le Grand mal. En-dehors de l'épilepsie, elle est également utilisée comme anti-arythmique et dans la névralgie faciale.

15.3.3.1 Eléments de pharmacocinétique

- **bonne** résorption digestive/très dépendante de la forme utilisée.
- **distribution** : corrélation entre taux plasmatiques et taux tissulaires cérébraux.
Passage placentaire dans le lait.
- transformation : la cinétique de disparition de la phénytoïne varie en fonction de la dose (Pharmacocinétique non linéaire : la phénytoïne dont le métabolisme enzymatique est **saturable**, voit aux fortes posologies sa concentration plasmatique croître plus vite que la dose avec risque accru de toxicité).
- **inducteur** enzymatique
Biodisponibilité difficile à déterminer du fait de la non-linéarité mais proche de 1 après correction.
Demi-vie : **grande variabilité interindividuelle**.

15.3.3.2 Effets pharmacologiques

- La phénytoïne a une action anticonvulsivante sans entraîner d'action dépressive sur le S.N.C.
- anti-épileptique
- Inducteur enzymatique
- Hyperglycémie et glycosurie seraient dues à une inhibition de la sécrétion d'insuline.
- Inhibition de la libération d'ADH
- Anti-arythmique (troubles du rythme liés à un surdosage digitalique notamment).

15.3.3.3 Effets secondaires

Neurologiques

Il existe pour ces effets une corrélation avec les taux sanguins :

- nystagmus 25 à 30 ug/ml
- ataxie 30 à 40 ug/ml
- ataxie 30 à 40 ug/ml

Le syndrome cérébelleux est caractéristique d'un *surdosage*. Il est réversible et disparaît à la diminution de posologie.

- neuropathies (rare)

Endocriniens

Ostéomalacie avec hypocalcémie et augmentation des PA (modifications du métabolisme de la vitamine D et baisse de la résorption intestinale du calcium).

Gastro-intestinaux

- Nausées, vomissements, douleur épigastrique, anorexie.
- Hyperplasie gingivale (irréversible)
- Nouveau-né : possibilité de syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée (prévention par vitamine K dans le mois qui précède la naissance et apport adapté à la naissance).
- Hématologiques (complications rares) : thrombopénies, granulocytopénies.

Allergiques et modifications du système immunitaire

- éruptions cutanées pouvant se traduire par un syndrome de Stevens-Johnson.
- syndrome lupique
- nécrose hépatique
- lymphadénopathie bénigne, ressemblant cliniquement à une maladie de Hodgkin (rare mais nécessitant l'arrêt du traitement).

Interactions médicamenteuses

liées au pouvoir inducteur de la phénytoïne donc baisse de l'activité du médicament associé (estroprogestatif et progestatif, AVK...).

Par contre, un certain nombre de médicaments (INH, phenylbutazone...) diminue la transformation hépatique de la phénytoïne ; ceci se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique de phénytoïne avec apparition d'effets secondaires, en particulier

neurologiques.

15.3.3.4 Interaction avec les autres anti-épileptiques

- acide valproïque : baisse des concentrations de phénytoïne.
Augmentation de la fraction libre de phénytoïne (signe de surdosage).
- diazepam : variations imprévisibles (augmentation, stabilité, baisse des taux de phénytoïne)
- progabide : augmentation possible des concentrations de phénytoïne.
- carbamazépine : réduction réciproque des taux.
- phénobarbital : Cf section « Phénobarbital Gardenal® » page 241.

La liste des médicaments et les mécanismes d'interaction ne peuvent être exhaustifs (nécessité de consulter Vidal, Guide National de Prescription et/ou Pharmacovigilance).

15.3.3.5 Conséquences pratiques

- difficile à manier
- la prescription doit s'aider des dosages plasmatiques (15 jours et 1 mois après la mise en route du traitement)
- dose adulte : 3 à 4 mg/kg/j (comprimé à 100 mg)
- dose enfant : 4 à 6 mg/kg/j
- 1 prise possible par jour (mais 2 prises préférables)

Attention ! toute augmentation posologique intempestive risque de saturer les capacités de bio-transformation et d'entraîner l'apparition de signes toxiques.

15.3.4 Valproate de sodium = dépakine®

- Actif dans les crises Grand mal
Petit mal
- épilepsies myocloniques
- épilepsies partielles

15.3.4.1 Pharmacocinétique

- résorption : pic plasmatique retardé (forme galénique gastro-résistante)
- biodisponibilité : bonne (proche de 1, sauf formes LP)
- fixation protéique (grande variabilité). Peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses (clofibrate).
- clairance variable (augmentation lors des associations)
- passage placentaire, dans le lait
- demi-vie : 10-20 heures.

15.3.4.2 Effets pharmacologiques

- Effet anti-convulsivant, anti-épileptique, le valproate de sodium inhiberait l'enzyme de dégradation du GABA.
- Inhibiteur du métabolisme oxydatif ralentissant les transformations du phénobarbital, du diazepam.
- augmentation des taux intra-cérébraux de GABA.

15.3.4.3 Effets indésirables

- Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements le plus souvent transitoires, début de traitement.
- **Hépatite** : des hépatites aiguës parfois mortelles peuvent compliquer le traitement par valproate.
Sujets les plus exposés :
 - nourrissons
 - enfants de moins de 3 ans avec épilepsies sévères.L'atteinte survient en règle dans les 6 premiers mois de traitement.
Premiers signes éventuels (modifications du comportement, apathie, anorexie, subictère, hépatomégalie) imposent l'arrêt immédiat du traitement.
- Etats confusionnels (lors de mono ou de polythérapies) ; régressent à l'arrêt ou la baisse de posologie.
- Autres : tremblements, alopecies

15.3.4.4 Interactions médicamenteuses

- potentialisation possible avec neuroleptiques
- phénytoïne : cf. section 15.3.3 page 244.

15.3.4.5 Conséquences pratiques

Posologie adulte : 20 mg/kg/j
enfant : 30 à 40 mg/kg/j
répartie en 3 à 4 prises

Depakine® comprimés à 200 mg
comprimés à 500 mg
soluté buvable
sirop 200 mg par cuiller-mesure
Surveillance des taux plasmatiques possible mais grande variabilité intra-individuelle.

15.3.4.6 Autres formes

- Dépakine[®] chrono 500 : mêmes effets pharmacologiques et indésirables par rapport à la forme Dépakine[®] 500. On note un maintien des concentrations plasmatiques (dans des zones thérapeutiques) entre deux prises.
- Dépamide[®] (valpromide) : indiqué dans les épilepsies avec des manifestations psychiatriques.

15.3.5 Carbamazépine tégrétol[®]

- anti-épileptique psychotrope
- indiqué dans :
 - Grand mal
 - Epilepsie partielle
- traitement de la névralgie faciale
- prévention des psychoses maniaco-dépressives
- traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques.

15.3.5.1 Pharmacocinétique

- résorption lente et irrégulière
- distribution : le rapport entre concentration plasmatique et cérébrale est voisin de 1
- inducteur enzymatique, la carbamazépine est capable d'induire son propre métabolisme (variations individuelles de la demi-vie, variation selon le rythme d'administration).
- grandes fluctuations intra et inter individuelles
- demi-vie : 10 - 25 heures

15.3.5.2 Pharmacologie

- anticonvulsivant
- anti-épileptique
- psychotrope (cf psychiatrie)
- antalgique
- inducteur enzymatique

15.3.5.3 Effets secondaires

- cutanés allergiques
- digestifs
- hématologiques (leucopénie, thrombopénie)
- neurologiques (sommolence, vertiges)
- sécrétion inappropriée d'ADH

15.3.5.4 Conséquences pratiques

- Du fait des variations intra-individuelles dans un nyctémère, difficulté d'interprétation des résultats des dosages.
- Dose de charge impossible car signes « toxiques », à type de sédation et troubles visuels.
- Dose adulte 6 à 12 mg/kg/j à répartir dans la journée (3 à 4 prises/jour) ; établissement progressif (sédation) de la posologie efficace.

15.3.5.5 Interactions médicamenteuses

- Interactions car inducteur enzymatique
- Autre (cf Vidal)
 - lithium : risque de neurotoxicité
 - association contre-indiquée :
 - TAO[®] (augmentation des taux carbamazépine)
 - IMAO

15.3.5.6 Autres formes

- Tégréto[®] LP
- Tégréto[®] LP 200
- Tégréto[®] LP 400

* permet une stabilisation des taux plasmatiques et donc de diminuer la variabilité ;

* permet 1 à 2 prises/jour avec les mêmes posologies quotidiennes (mêmes effets pharmacologiques, secondaires).

15.3.6 Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont toutes anticonvulsivantes. Seules, quelques-unes d'entre elles sont utilisées comme anti-épileptiques.

Cinétique et effets pharmacologiques : cf. Psychiatrie.

Les benzodiazépines utilisées sont :

- le diazépam Valium[®]
 - le clonazépam Rivotril[®]
 - le clobazam Urbanyl[®]
- dans l'état de mal épileptique par voie intraveineuse directe lente :
- 0.2 à 0.3 mg/kg : diazépam
 - 0.01 à 0.02 mg/kg : clonazépam
- Répétition de ces doses si les crises persistent.

- dans le traitement et la prévention des convulsions fébriles chez l'enfant :
Valium[®] par voie intra-rectale : 0.5 mg/kg sans dépasser 10 mg (seringue canule de 10 mg) dans le traitement d'urgence de la crise convulsive.
Dans le cas de la prévention immédiate d'une crise convulsive, tenir compte d'un éventuel traitement par benzodiazépines, administré soit de façon chronique, soit ponctuellement à cause de la fièvre et ne pas dépasser 1 mg/kg/jour.
- en administration par voie orale le plus souvent ne sont qu'un traitement d'appoint ou adjuvant (car installation d'une tolérance pharmacologique et effets secondaires -sédation- gênants).

15.3.7 Succinimides

15.3.7.1 Indications

Sans effet sur le Grand mal, plus efficace et moins toxique que les oxazolidinediones, l'éthosuximide (ZARONTIN[®]) est utilisé dans le traitement du petit mal.

15.3.7.2 Effets secondaires

- **troubles digestifs** très fréquents, nausées, vomissements, anorexie ;
- **troubles neuro-psychiques** : somnolence, céphalées, hoquet, euphorie. De vrais syndromes parkinsoniens ont été décrits.
Des troubles psychiques (agitation, agressivité, anxiété) peuvent survenir chez des malades présentant des antécédents psychiatriques.
- **éruptions cutanées** : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome lupique.
- **troubles hématologiques** : hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, aplasie médullaire.

15.3.7.3 Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse particulière n'a, jusqu'à présent, été signalée.

15.3.7.4 Dose

Adulte : 15 - 20 mg/j

Enfant : 20 - 25 mg/kg/j

15.3.8 Autres anti-épileptiques ; nouveaux anti-épileptiques

15.3.8.1 Vigabatrin SABRIL®

- analogue structural du GABA
- inhibition de la GABA transaminase (augmentation des taux de GABA)
- alors même que sa 1/2 vie est courte, l'effet est prolongé (blocage irréversible de l'enzyme)
- pas d'interaction avec autres antiépileptiques
- effets secondaires : somnolence, irritabilité, dépression, anomalies du champ visuel (rétrécissement concentrique du champ visuel), d'où la réalisation AVANT et tous les 6 mois d'un champ visuel.
- indication :
réservé aux patients présentant une épilepsie rebelle en association avec autres antiépileptiques
syndrome de West (spasmes infantiles) en monothérapie
- dose : comprimés à 500 mg
2 g/j adulte
40 mg/kg enfant

15.3.8.2 Gabapentine (NEURONTIN®)

- mécanisme d'action mal élucidé (modification de la libération de GABA ? action sur le métabolisme des acides aminés branchés ? Modulation des canaux sodiques ? intervention d'un récepteur membranaire spécifique ?) augmente le taux de GABA intra cérébral.
- pas d'interaction cinétique avec les médicaments antiépileptiques.
1/2 vie courte : 6 h (nécessité de trois prises /jour)
- événements indésirables : somnolence, vertige, ataxie, nystagmus, céphalées, tremblements et diplopie (sont précoces et disparaissent en règle en quelques jours).
- indiqué :
dans les épilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques
En monothérapie de 1^{ère} intention ou substitution
- dose : 1200 à 2400 mg par jour (gélule à 300, 400 mg) atteint en 2, 3 jours

15.3.8.3 Felbamate (TALOXIA)

- analogue du meprobamate
- mécanisme d'action incertain (action faible sur GABA, sur canaux sodiques, inhibition glycine)
- 1/2 vie : 24 h
- effets indésirables : insomnie, irritabilité, nausées, **hépatite, aplasie médullaire**
Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets indésirables
Bilan hépatique et NFS avant traitement et toutes les 2 semaines
- indication : réservé à certaines formes graves d'épilepsie (syndrome de Lennox-Gastaut)

- Dose : augmentation progressive des doses
comp à 400 et 600 mg
600 à 1200 mg/j en 2 à 3 prises

15.3.8.4 Tiagabine (GABITRIL)

- analogue du GABA, inhibition du re-uptake du GABA (neuronal et glial)
- pas d'interaction avec autres antiepileptiques rapportées à ce jour (les inducteurs enzymatiques stimulent le métabolisme de la tiagabine)
- effets indésirables : insomnie, irritabilité, troubles du cours de la pensée, labilité émotionnelle, humeur dépressive, confusion
- indiqué dans les épilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques.
- dose : 15 à 30 mg/j
comprimés à 5, 10, 15 mg

15.3.8.5 Topiramate (EPITOMAX)

- blocage canaux sodiques, augmentation action GABA, blocage des récepteurs kaïnate/AMPA
- inhibition du cytochrome CYP2C19, la phénytoïne et la carbamazépine diminuent les taux de topiramate, diminution efficacité œstroprogestatif
- effets indésirables : ataxie, somnolence, troubles du langage, troubles mnésiques, confusion, troubles humeur, dépression. agitation, fatigue
- indiqué dans les épilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques.
- dose : augmentation progressive des doses
200 à 600 mg/j
comprimés à 50, 100, 200 mg

15.3.8.6 Lamotrigine (LAMICTAL)

- blocage canaux sodique, inhibition du release NMDA
- induit son propre métabolisme, augmente les taux de epoxycarbamazépine et la toxicité de la carbamazépine
- interactions potentielles avec carbamazépine, phénobarbital, valproate, phénytoïne
- 1/2 vie : 24 h
- effets indésirables :
nausées, malaise, ataxie,
hypersensibilité cutanée (rash cutané, Lyell Steven-Johnson) ; celle-ci est favorisée par une augmentation rapide des doses, une posologie initiale trop importante, et une association avec valproate, et est de survenue précoce (8 1^{ères} semaines),
troubles hématologiques
troubles hépatiques
d'ou la nécessité d'une surveillance cutanée, hématologique et hépatique
- Indiqué :

dans les épilepsies rebelles (généralisées ou crises complexes) en addition avec les autres antiépileptiques.

Syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant en addition avec autres traitements

- dose :
augmentation progressive des doses (utiliser les conditionnements comprimés à 25, 50 mg : instauration du traitement)
 posologie varie en fonction des associations avec autres antiépileptiques

15.3.9 Autres antiépileptiques

Injectable

Fosphénytoïne : PRODILANTIN

Indications :

Etat de mal épileptique

Prévention des crises en post-opératoire

Administration en IM ou perfusion

Doses :

dose de charge : 15 mg/kg en perfusion lente (débit 100 à 150 mg/mn)

dose entretien : 4 à 5 mg/kg en perfusion (débit 50 à 100 mg/mn)

effets indésirables : cf phenytoïne section 15.3.3 page 244

DEPAKINE

Indiqué si forme orale est impossible **et** pour une période inférieure à 3 jours

Dose : posologie antérieure en perfusion continue ou fractionnée

Effets indésirables : cf DEPAKINE

15.3.10 En cours d'étude actuellement

OXCARBAZEPINE (kéto-analogue de la carbamazépine) efficacité comparable à la carbamazépine, moindre effet inducteur et allergisant mais hyponatrémie, réaction croisée avec carbamazépine, diminution efficacité des œstrogénostatifs.

ZONISAMIDE (bloque canaux sodiques et calciques, potentialise l'inhibition GABAergique), tératogène

15.4 Maladie d'Alzheimer

La pathogénie exacte de la maladie d'Alzheimer (MA), caractérisée par une atteinte cognitive et comportementale, n'est pas encore clairement élucidée. Néanmoins, l'intervention d'un certain nombre de mécanismes (synthèse de substance amyloïde, mécanismes inflammatoires, oxydatifs, apoptose cellulaire...) est à ce jour identifié. La prise en charge thérapeutique, en particulier médi-

camenteuse, a du fait des avancées des connaissances physiopathologiques et de la recherche clinique, nettement progressé ces dernières années.

15.4.1 Inhibiteurs des cholinestérasiques

La mise en évidence d'une atteinte précoce et intense du système cholinergique a conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutiques d'activation de ce système. Parmi celles-ci, l'inhibition de l'activité enzymatique des cholinestérasés, induite par la tacrine, le donepezil, la rivastigmine, et la galantamine entraînant une augmentation des taux d'acétylcholine cérébrale, est la seule ayant abouti à une conclusion thérapeutique.

Les propriétés pharmacologiques de ces médicaments diffèrent du fait de leur mode d'action anticholinestérasique (inhibition sélective ou non acétylcholinestérasique, butyrylcholinestérasique), de leurs propriétés pharmacocinétiques ou de leur tolérance distinctes.

Même si la finalité est commune à ces médicaments, un certain nombre de différences d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique sont importantes à individualiser du fait d'une possible répercussion sur l'effet thérapeutique ou sur la tolérance.

On distingue ainsi :

1. Les anticholinestérasiques entraînant une inhibition réversible, rapide, concentration dépendante, sélectif, (donepezil) ou non de l'acétylcholinestérase (tacrine). L'effet pour être maintenu nécessite la présence permanente de l'inhibiteur.
2. Les inhibiteurs dont la réversibilité est plus lente formant un complexe enzyme dérivé carbamylé stable (rivastigmine). L'enzyme sous sa forme carbamylée est hydrolysée lentement et l'effet persiste (au moins 10 h) alors même que l'inhibiteur a disparu.
3. Le troisième type d'inhibiteur entraîne une inhibition irréversible par lésion covalente avec l'enzyme, la disparition de l'effet nécessite la synthèse de nouvelles enzymes (dérivés organo phosphorés, métrifonate) [non utilisé en thérapeutique].

Ces inhibiteurs des cholinestérasés augmentent la quantité de choline au niveau de la synapse et nécessitent que les neurones présynaptiques soient encore suffisamment fonctionnels pour synthétiser la choline. C'est la raison pour laquelle les différents effets de ces médicaments ont été testés sur une population de patients, présentant une démence légère et modérée. Le résultat le plus clairement établi par les essais thérapeutiques est un retard du déclin cognitif qui se manifeste à partir de 3 mois de traitement et devient significatif à 6 mois.

15.4.1.1 Spécialités

[cognex[®] (tacrine) posologie 120/160 mg/j en 4 prises]

aricept[®] (donepezil) 10 mg/j en une seule prise

exelon[®] (rivastigmine) 12 mg/j en deux prises

reminyl[®] (galantamine) 16 à 24 mg/j en deux prises

15.4.1.2 Effets indésirables

Effets digestifs : nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée par activation du système cholinergique périphérique

Effets cardiaques : syncope, bradycardie, donc faire ECG avant prescription

Rhinorrhée,

Confusion, chutes

15.4.1.3 Précautions d'emploi

Ils possèdent des précautions d'emploi générales communes liées à leur mode d'action pharmacologique : asthme, troubles du rythme cardiaque, antécédents de convulsion, d'ulcères gastro-duodénaux, et lors d'anesthésie. Il convient de se méfier des syncopes par bradycardie, de demander l'avis d'un cardiologue en cas d'antécédent cardiaque et de surveiller attentivement le rythme cardiaque en cas d'association avec un traitement bradycardisant (beta-bloquants).

15.4.1.4 Tacrine (Cognex[®])

Pratiquement plus prescrit

Ses principaux inconvénients sont la nécessité d'une recherche de dose par palier progressif de 15 jours, de quatre prises quotidiennes inhérent à sa pharmacocinétique et l'existence d'une toxicité hépatique imposant un suivi régulier du taux des transaminases hépatiques et empêchant souvent d'atteindre les doses efficaces (120 à 160 mg/j). En revanche, certaines études ont montré une durée assez longue du bénéfice obtenu plus de l'ordre de la stabilisation que de l'amélioration.

15.4.1.5 Donezepil (Aricept[®])

Il a pour lui la facilité de prescription : une prise par jour, pas de toxicité hépatique, dose efficace d'emblée (un comprimé à 5 mg) bien que la dose optimale soit un comprimé à 10 mg, dose qui peut être obtenue après un mois à 5 mg. La prise vespérale peut parfois être à l'origine de cauchemars. Comprimés à 5 et 10 mg.

15.4.1.6 Rivastigmine (Exelon[®])

Elle nécessite une recherche de doses par paliers successifs (augmentation tous les mois) sous couvert de tolérance essentiellement digestive, avec une posologie initiale de 3 mg/j, et maximale de 12mg/j en deux prises au repas.

Comprimés à 1.5, 3, 4.5 et 6 mg.

15.4.1.7 La Galantamine (Reminyl®)

Dernier anticholinestérasique ayant obtenu l'AMM. la galantamine potentialise par ailleurs l'action de l'acétyl-choline par action sur récepteurs nicotiques.

Elle nécessite une recherche de doses par paliers successifs (augmentation tous les mois) sous couvert de tolérance essentiellement digestive, avec une posologie initiale de 8 mg/j, et maximale de 24 mg/j en deux prises au repas.

Comprimés à 4, 8 et 12 mg

15.4.1.8 Pharmacocinétique

Sur le plan pharmacocinétique, où les différences semblent plus faciles à établir, certaines propriétés permettent d'anticiper et d'expliquer certains points de tolérance. La tacrine et le donepezil sont métabolisés par le foie, avec une cinétique linéaire. Ainsi, un des métabolites de la tacrine, la 1 OH tacrine, est pour une grande part responsable de l'hépatotoxicité. Le métabolisme via les cytochromes peut être, pour la tacrine, le donepezil et la galantamine, à l'origine d'interactions médicamenteuses connues (paroxétine, fluoxétine, ketoconazole) ou non. La rivastigmine métabolisée par les estérases, induit une saturation hépatique avec à la clé une cinétique non linéaire.

15.4.2 Antagoniste glutamaergique

La mémantine (ebixa) est un antagoniste potentiel-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA.

Les effets ont été étudiés chez des patients présentant une démence sévère (MMS entre 3 et 14).

La posologie est de 20 mg/jour soit un comprimé matin et soir [cp à 10 mg] obtenue après une augmentation progressive des doses par paliers de 1/2 comprimé par semaine.

Les principaux effets indésirables rapportés :

Hallucinations (2 % vs 0.7 % placebo), confusion (1.3 % vs 0.3 % placebo)

15.5 Anti-vertigineux

Traitement symptomatique du vertige (demande une définition clinique du vertige et de distinguer le vertige vrai -atteinte du système vestibulaire- du pseudo vertige).

Médicaments **PROPOSES** dans les vertiges :

15.5.1 Anticholinergiques

— L'acétylcholine intervient comme neuromédiateur au niveau du système vestibulaire labyrinthique.

- C'est pourquoi on peut proposer dans le traitement ou la prévention du mal des transports, la scopolamine sous diverses formes, notamment en patch pour les adultes (scopoderm, TTS[®]).
- Les effets secondaires, les contre-indications sont en rapport avec leur activité pharmacologique (cf. S.N.A.).

15.5.2 Médicaments agissant sur l'histamine

15.5.2.1 Anti-histaminiques H₁

- Ils sont proposés dans le traitement du mal des transports (le bénéfice thérapeutique ne semble pas très bien démontré).
- Leur bénéfice éventuel serait lié à l'effet anticholinergique pour certains.
- Effets secondaires, surtout somnolence et sédation (effet anti-H₁) et effet anticholinergiques.

| | | |
|-----------------|------------------------|--|
| Cyclizine | Marzine [®] | |
| Diphenhydramine | Nautamine [®] | (anti-H ₁ et anticholinergiques) |
| Diménhydrinate | Dramamine [®] | (anti-H ₁ et anticholinergiques) cholinergiques |
| Prométhazine | Phénergan [®] | (anti-H ₁ Méclozine et anticholinergique phénothiazine) |
| Méclozine | Agyrax [®] | |
| Diménhydrinate | Nausilcam [®] | |

15.5.2.2 Betahistine Serc[®], Lectil[®], Extovyl[®]

- Analogue de l'histamine
- Indiqué dans vertiges itératif avec ou sans signes cochléaires
- Effets secondaires : gastralgies, céphalées.

15.5.3 Inhibiteurs calciques

Flunarizine Sibelium[®]

- Effet inhibiteur calcique anti-histaminique H₁, dopaminolytique.
- Effets secondaires
 - sédation
 - dépression, syndrome extra-pyramidal

15.5.4 Neuroleptiques

- « **Proposés dans** » le traitement symptomatique des vertiges.
- N'ont d'action que sur les signes neurovégétatifs induits par les vertiges (nausées - vomissements).
- Ne doivent être utilisés que précautionneusement car ne sont pas dénués d'effets secondaires.
 - Neurologiques :
 - dyskinésie aiguë
 - dyskinésie tardive
 - syndrome extra-pyramidal
 - Cardiovasculaires : hypotension orthostatique

15.5.5 Autres

* Acetyl-D, L-leucine (Tanganil®)

Utilisée dans le traitement symptomatique des vertiges (forme injectable).

Effet pharmacologique ?

* Associations médicamenteuses

- Agyrax® : anti-histaminique + vasodilatateur

Les schémas thérapeutiques ne sont pas faciles à codifier. Il importe de différencier les prescriptions à visée symptomatique et hors vertiges (mal des transports) et un traitement antivertigineux vrai.

15.6 Antidépresseurs

Dépression

Bases comportementales, environnementales et biologiques parmi lesquelles la théorie monoaminergique de la dépression serait liée à un dysfonctionnement sérotoninergique avec up-regulation des récepteurs

Antidépresseurs

Indications : Episode dépressif majeur
Effet évalué dans essais contrôlés

Délai d'action 15 jours/3 semaines (à partir du moment où dose efficace atteinte)

Revoir patient pour efficacité/tolérance

Durée du traitement 6 mois

Prolonger le traitement diminue le risque de récurrences

Durée totale du traitement : ???

30 % de non-répondeurs quel que soit le traitement

Nécessité d'un arrêt progressif des doses

Effets indésirables : risque de passage à l'acte suicidaire, convulsions

LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS : les imipraminiques, les IMAO, les inhibiteurs du recaptage de la 5-HT

15.6.1 Les imipraminiques**15.6.1.1 Effets sur les neuromédiateurs**

Ce qui sous-tend l'effet thérapeutique, c'est essentiellement une inhibition de la recapture sérotoninergique et/ou noradrénergique, ce qui augmente le fonctionnement de ce(s) neuromédiateur(s). En retour, ceci diminue le nombre (ou la sensibilité) des récepteurs post synaptiques = down-regulation.

Cet effet sur le recaptage est plus ou moins spécifique d'un neuromédiateur ; de la sérotonine ; ex : clomipramine (Anafranil[®]) ; de la noradrénaline ; ex : desipramine (Pertofran[®])

15.6.1.2 Autres effets pharmacologiques

- Anticholinergique périphérique et central M1 (et ses conséquences : effets indésirables sur l'œil, tube digestif, vessie, tachycardie et les contre indications qui en découlent).
- Antihistaminique H₁, et donc un effet sédatif
- Bloqueur adrénergique alpha, et donc effet central sédatif, et effets périphériques : notamment hypotension, majorée par l'orthostatisme, parfois très sévère, surtout à l'instauration du traitement.

— Bloqueur 5 HT2 post-synaptique (effet anxiolytique).

15.6.1.3 Leurs effets indésirables

Liés à la maladie

En début du traitement, c'est à dire pendant les 10 à 15 premiers jours, le ralentissement psychomoteur est amélioré avant que l'effet sur l'humeur dépressive et l'angoisse ne soit obtenu : on risque alors un passage à l'acte suicidaire. D'où l'intérêt, lorsqu'on a des raisons d'être inquiet, de la prescription d'un neuroleptique sédatif associé Melleril[®], Théralène[®] ou Nozinan[®], plutôt que d'une benzodiazépine.

- Risque d'inversion de l'humeur, (c'est à dire d'un état maniaque), d'un délire
- Risque d'exacerber un délire préexistant chez un schizophrène déprimé.

Liés aux effets centraux du traitement

- tremblements dose-dépendants
- dysarthrie (d'origine centrale) se surajoutant à la bouche sèche, parfois très gênants
- baisse du seuil épileptique, à l'origine de crises comitiales (se voit pour tous les anti-dépresseurs et neuroleptiques)

Liés aux effets parasymphatholytiques

en périphérie : bouche sèche, constipation, rétention urinaire, crise de glaucome, tachycardie donc augmentation du débit cardiaque, donc du travail cardiaque ;
centraux : troubles de la mémoire, confusion.

Liés au blocage adrénérique de type alpha

central : sédation

périphérique : hypotension, majorée par l'orthostatisme, éjaculation rétrograde, impuissance.

Liés au blocage des récepteurs H₁ de l'histamine

sédation, prise de poids

Autres

— *Cardiaques*. Tachycardie par effet anticholinergique et par augmentation de l'activité noradrénérique (effet de type bêta +) et effet quinidine-like (troubles du rythme) d'où une utilisation prudente si antécédents de troubles du rythme, de la conduction, et si association avec une substance quinidinique).

Ce sont ces effets qui ont le plus limité la prescription des imipraminiques en ville ; ces molécules restent des molécules prescrites essentiellement par des psychiatres, des neurologues.

Ces effets cardiaques gênent considérablement la prescription chez la personne âgée.

— *Immunoallergiques*

Imipraminiques

Imipramine, clomipramine, amitriptyline

Inhibition recapture NA, 5HT, DA et nombreux autres effets pharmacologiques

Importants effets IIaires, sédation (H_1 -) ; hypotension orthostatique (α_1 -) ; bouche sèche, rétention urine, troubles vision, tachycardie, constipation, confusion (Ach -) ; convulsions, manie.

Dangereux si ingestion doses toxiques (cœur, troubles du rythme), confusion

Interactions : alcool, anesthésiques, traitement hypotenseur, ne doit pas être administré avec IMAO.

Autres indications que dépression : anxiété, douleur

15.6.1.4 Pharmacocinétique

Les imipraminiques sont bien résorbés per os métabolisme hépatique (N'-déméthylation)
1/2 vie en moyenne 30 h

Métabolisme hépatique (N'-déméthylation) aboutissant pour certains à la formation de métabolites actifs.

Pour la majorité, pas de mise en évidence d'une relation concentration-effet.

15.6.1.5 Interactions médicamenteuses

- Conduisant à des contre-indications absolues :
IMAO non sélectif (risque de syndrome sérotoninergique) RESPECTER délai de deux semaines entre arrêt IMAO et prise d'imipraminiques
Sultopride : risque majoré de troubles du rythme
- Conduisant à des associations déconseillées :
Alcool
Clonidine (inhibition effet anti hypertenseur)
IMAO sélectif
IRS (augmentation des concentrations plasmatiques avec risque effet indésirable majoré)

15.6.1.6 Médicaments

Ne sont présentés que quelques exemples (pour une liste complète se référer au Vidal)

Clomipramine (Anafranil)^o

Amitriptyline (Laroxyl)

Maprotiline (Ludiomil)

Doses : fourchette thérapeutique de 75 à 150 mg/j

15.6.2 Les IMAO

En bloquant la dégradation des médiateurs, on en augmente aussi le fonctionnement.

Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO) inhibent la dégradation de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.

Les « IMAO A » sont plus spécifiques de noradrénaline et sérotonine,

Les « IMAO B » sont plus spécifiques de la dopamine.

L'inhibition peut-être irréversible ou réversible

15.6.2.1 Irréversibles

Liaison avec enzyme dont l'activité est bloquée jusqu'à nouvelle synthèse enzymatique, les neurotransmetteurs (NA, DA, 5-HT) ne pourront être dégradés car l'enzyme est bloquée.

En cas d'IMAO irréversible, risque de crises hypertensives, d'hémorragies cérébrales en cas d'ingestion d'aliments apportant des amines

Concrètement, cette situation se produit quand on mange des aliments qui contiennent de la tyramine (fromages, bière). Celle-ci déplace la noradrénaline de ses sites de stockage, la libère dans la synapse et entraîne la crise hypertensive.

Même raisonnement pour la sérotonine (interaction IMAO, imipraminique ou IRS) entraînant le syndrome sérotoninergique.

15.6.2.2 Réversibles

La liaison avec l'enzyme peut être déplacée en cas d'apport de NA. La NA sera alors dégradée par la MAO libérée.

Cette noradrénaline n'aura donc pas sa dégradation totalement bloquée, et cette noradrénaline sera en partie métabolisée, donc n'aura pas un effet trop important

15.6.2.3 Indications

IMAO A : le moclobémide (Moclamide[®]), la toloxatone (Humoryl[®])

Ont montré des effets dans la dépression

IMAO B : la selegiline (Déprenyl[®])

pas d'effet antidépresseur prouvé ; utilisation dans la maladie de Parkinson.

IMAO irréversible et non spécifique : le Marsilid[®] n'est plus utilisé que très rarement (dépression résistante). Outre un important « effet fromage », il peut induire des hépatites (parfois mortelles).

IMAO

Irréversibles (Marsilid®) Réversibles (IMAO A° : toloxatone, moclobémide)

Persistance de l'effet à l'arrêt pendant plusieurs semaines pour le marsilid

Risque effets cardiaques (hypotension par blocage, ou hypertension par effet « fromage ») stimulation (insomnie)

Interactions : ne doit pas être administré avec imipraminiques ou IRS

15.6.3 Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS)

IRS

Fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram

Même effets et délai d'action sur dépression que imipraminiques

Moins d'effets « toxiques » (cœur en particulier) que les imipraminiques et les IMAO

Effets indésirables : nausées, vomissements, hyponatrémie, insomnie, troubles sexuels, convulsions

Risque de « crises sérotoninergiques » (hyperthermie, raideur, collapsus) en cas d'association avec IMAO, agoniste sérotoninergique (cf antimigraineux)

Autres indications que dépression : anxiété

Par rapport aux deux classes précédentes, ils ont une spécificité d'action sur le système sérotoninergique.

On en attend a priori comme avantages :

- que leur seul effet central soit l'action sur la dépression
- une tolérance cardiaque bonne (par comparaison aux imipraminiques) et donc une utilisation sans problème chez la personne âgée.

Actuellement, ils seraient souvent prescrits de façon irrationnelle/fantaisiste, à posologie et à durée fantaisistes.

15.6.3.1 Effet antidépresseur

inhibition de la recapture de la sérotonine

15.6.3.2 Effets indésirables

fréquents chez la personne âgée.

- digestifs : directement liés à la stimulation serotoninergique, (nausées, vomissements), surtout en début de traitement ; ils disparaissent assez vite.
- tremblements et fasciculations, avec des sueurs : parfois très intense.
- agitation et confusion.
- akathisie (jambes sans repos) : très invalidant, notamment la nuit ; peut retentir sur l'état général.
- troubles sexuels (comme tous les antidépresseurs), plus fréquents chez l'homme
- hyponatrémie, par hypersecrétion d'ADH, se manifestant par un ralentissement idéique, une modification du caractère, une confusion.
- exacerbation de l'anxiété, à n'importe quel moment du traitement

15.6.3.3 Les produits

Ils ont tous la même magnitude d'effet antidépresseur, les mêmes effets indésirables.

Ils présentent entre eux des différences pharmacocinétiques importantes, de la paroxétine (Deroxat[®]) demi-vie de l'ordre de 1 j, à la fluoxétine (Prozac[®]) demi-vie de l'ordre de la semaine, ce qui peut les différencier notamment pour la fréquence des syndromes de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

Ils ont pour certains des effets inhibiteurs des cytochromes, donc on doit vérifier dans le Vidal la compatibilité de leur usage avec celui des autres médicaments pris.

Il existe pour certains des molécules génériques (fluoxétine)

15.6.4 Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Intérêt : faire au plan central la même chose que l'antidépresseur « de référence », l'imipramine.

Les molécules :

Venlafaxine (Effexor[®])

Milnacipran (Ixel[®])

Effets indésirables :

Ce sont ceux des IRS, à quoi il faut ajouter ceux liés à une augmentation du fonctionnement noradrénaline : problèmes cardio vasculaires, HTA.

15.6.5 Autres antidépresseurs

Miansérine (athymil[®])

Essentiellement noradrenergique, par blocage alpha-présynaptique.
A dose forte, bloque les 5 HT2 post-synaptique.

Viloxazine (vivalan[®])

Agit sur les récepteurs post-synaptiques béta
Plutôt stimulant (excitation), et possède des effets cardiaques.

Tianeptine (stablon[®])

Diminuerait le fonctionnement sérotoninergique.

Mirtazapine (Norcet[®])

(1) Effet α_2 bloqueur au niveau noradrénergique d'où augmentation du fonctionnement noradrénergique entraînant (2) une stimulation des récepteurs α_1 situés sur les neurones sérotoninergiques et (3) une augmentation du fonctionnement 5HT

(1) Effet α_2 bloqueur au niveau des terminaisons sérotoninergiques d'où (2) augmentation du fonctionnement 5HT

(1) Blocage 5HT2 et 5HT3 Post synaptique (2) stimulation des 5HT1 post

Tous ont l'indication antidépresseur :

Tous ont montré une efficacité

- dans des essais contrôlés vs placebo et vs produit de référence ;
- dans le cadre d'épisodes dépressifs majeurs (symptomatologie définie, sera précisée lors du certificat de psychiatrie).
- chez des personnes âgées i.e. de 60 ans.

15.6.6 Généralités, conclusions

- 30 % de non répondeurs dans les études
- risque de passage à l'acte suicidaire
- risque de crises convulsives
- délai d'action de 15 à 21 jours à partir du moment où on est à dose efficace
- le patient doit de toutes façons être revu pour juger tant de la tolérance que de l'efficacité
- la durée du traitement d'un épisode dépressif sera d'environ 6 mois. Après, ce n'est pas encore réglé. Continuer diminue le risque de rechute, mais on aimerait savoir (prévoir) qui va rechuter pour leur réserver le traitement
- tout traitement doit être arrêté progressivement (sur plusieurs semaines).

15.7 Antipsychotiques - Neuroleptiques

15.7.1 Généralités

Petit aperçu sur la schizophrénie :

Etat psychotique durant depuis plus de 6 mois, et comportant des épisodes de plus de 6 mois :

- dits « productifs ou positifs » (hallucinations visuelles ou auditives, cours de la pensée désorganisé, délire, catatonie)
- dits « négatifs », le retrait, l'anhédonie, une apathie, l'alogie (impossibilité d'exprimer les sentiments), athymhormie, perte de l'initiative, du contact.
On peut observer ces deux types de symptômes, chez un même patient, selon le moment, et selon le traitement.
- Existence par ailleurs de troubles cognitifs, d'agressivité, de troubles anxio-dépressifs

Bases biologiques de l'utilisation des neuroleptiques dans la schizophrénie.

Les neuroleptiques sont utilisés depuis 1950 sur des bases empiriques. Actuellement, on peut raisonner sur certaines bases biologiques de la schizophrénie :

- une hyperactivité dopaminergique dans le système méso-limbique expliquerait les symptômes positifs ; ces mêmes symptômes sont d'ailleurs observés dans le cadre de l'usage des stimulants dopaminergiques (pour traiter la maladie de Parkinson).
- un déséquilibre cortico sous-cortical, un dysfonctionnement de l'interaction glutamatergique et sérotoninergique dans le cortex préfrontal expliqueraient les symptômes négatifs [ces symptômes pourraient être en rapport avec un déficit cortical en dopamine ?, avec le blocage dopaminergique méso-cortical (aggravation ou cause véritable ?)].

15.7.2 Propriétés pharmacologiques

Chez l'animal : suppression des mouvements spontanés, de comportements complexes.

Chez l'Homme : diminution de l'agitation, réduction de l'initiative, les fonctions intellectuelles restant globalement normales.

Diminution rapide de l'agitation psychotique.

Définition d'un neuroleptique (Delay et Deniker) : un neuroleptique est une substance entraînant :

- indifférence affective
- diminution de l'agressivité de l'agitation
- diminution ou disparition des hallucination/délire i.e. réduction de la psychose
- effets neurologiques et neurovégétatifs

Un neuroleptique atypique a, globalement les mêmes effets antipsychotiques ; il est atypique sur-

tout quant à ses effets indésirables

15.7.3 Les antipsychotiques-neuroleptiques conventionnels

Les neuroleptiques peuvent appartenir à différentes classes chimiques (il y a peu d'intérêt à connaître ces classes - elles sont désignées dans le Vidal en cas de besoin - sauf à prévoir certains effets indésirables).

| | | | | |
|----------------|----------------|----------------|---------------|-------------|
| classe | phénothiazines | butyrophénones | thioxanthènes | benzamides |
| exemple | chlorpromazine | haloperidol | flupenthixol | amisulpride |

Comme c'est souvent le cas, les NL ont simultanément plusieurs effets sur des neuromédiateurs différents.

L'un d'entre eux, le blocage des récepteurs dopaminergiques, semble responsable de l'effet thérapeutique.

15.7.3.1 Effets pharmacologiques

1. En rapport avec le blocage dopaminergique

Quelle que soit leur structure, les antipsychotiques-neuroleptiques sont tous des bloqueurs dopaminergiques post-synaptiques (D2) avec pour conséquences :

- a. au niveau méso-limbique, le contrôle des symptômes positifs, ou effet anti-productif
- b. au niveau nigro-strié, des syndromes extra-pyramidaux :
 - akinésie, tremblement
 - dyskinésie
 - soit **dyskinésies précoces** dès la 1^e prise souvent, de type choréïques,
 - soit **dyskinésies tardives**

Les dyskinésies tardives surviennent après des traitements prolongés à dose forte (mais parfois à dose faible, après un an de traitement). Elles seraient liées à l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques nigrostriés (up-regulation) du fait du blocage dopaminergique post-synaptique chronique. Cependant, elles évoluent rapidement pour leur propre compte, ne disparaissant plus même si on augmente ou diminue les doses.

- soit grandes crises dystoniques du tronc,
 - soit des akathisies, syndrome des jambes sans repos, jour et nuit.
- c. au niveau méso-cortical, la production de symptômes négatifs de la schizophrénie, troubles cognitifs
 - d. au niveau hypothalamo-hypophysaire, une augmentation de la prolactine, des galactorrhées, voire des gynécomasties.

- e. au niveau du centre du vomissement (CTZ hors barrière hémato-encéphalique) : effet antiémétique

2. Autres effets pharmacologiques

Ces effets ne sont pas toujours présents

- blocage des récepteurs H₁ à l'histamine : effet antihistaminique pouvant expliquer une sédation et une prise de poids,
- blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique, à l'origine en périphérie d'une hypotension artérielle majorée à l'orthostatisme,
- blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1, avec tous les effets périphériques de type atropine (bouche sèche, constipation, mydriase, tachycardie) et les effets centraux (troubles de la mémoire, confusion).
- blocage des récepteurs 5HT (prise de poids, stimulation appétit)

15.7.3.2 Pharmacocinétique

Absorption intestinale variable, en règle substances bien résorbées par voie orale.

Métabolisme : 1^{er} passage hépatique important avec nombreux métabolites.

Passent la barrière hémato-encéphalique, et pour la plupart les concentrations dans le SNC sont faibles

Demi-vie assez longue (de l'ordre de 12-30 heures).

Neuroleptiques retard :

Intérêt : maîtriser l'observance (une injection ou prise orale toutes les semaines ou 15 jours)

Inconvénient : impossibilité de moduler la dose ou de contrôler l'absorption en cas d'effet indésirable grave.

15.7.3.3 Effets indésirables

- **Neurologiques** : syndrome extrapyramidal, dyskinésies, torticolis spasmodique, dyskinésies tardives, confusion.
- **Endocriniens** : impuissance, amenorrhée, galactorrhée (hyperprolactinémie).
- **Anticholinergiques** : pour certains, avec les contre-indications qui y sont liées.
- **Hypotension avec risque de chutes** (blocage alpha 1 adrénergique).
- **Allergie**.
- **Agranulocytose**, fréquente sous clozapine, rare sous phénothiazines.

Effets alpha bloqueur et ses risques d'hypotension orthostatique et donc de chute.

Risque allergique

Le syndrome malin :

(en rapport avec une dysrégulation de la température interne)

est un tableau clinique associant :

- une augmentation de la température corporelle (la température monte de jour en jour)
- un syndrome extrapyramidal avec de grandes contractures
- des signes de lyse musculaire, avec élévation des CPK, myoglobulinurie et sa conséquence l'insuffisance rénale
- des troubles neurovégétatifs, sueurs, dysrégulation de la pression artérielle
- à l'extrême, le décès.

Au décours de ce syndrome malin, la question de la reprise du traitement se pose : changer de produit ? de classe ? de dose ? attendre ?

On sait que la récurrence n'est pas systématique.

15.7.3.4 Indications

- Etats psychotiques productifs ou déficitaires
- Sédation en urgence (neuroleptiques à demi-vie brève)
- à faible dose, certains sont utilisés comme anxiolytiques.
- antiémétiques car bloquent la CTZ ; voir cours sur les antiémétiques (ex : le métoclopramide ou Primpéran® : moins utilisés qu'avant)
- en anesthésiologie.

Forte variabilité intra et interindividuelle : les posologies s'ajustent régulièrement selon les effets recherchés et gênants observés.

ANTIPSYCHOTIQUES-NEUROLEPTIQUES

Effets indésirables moteurs (blocage dopaminergique)

DEUX TYPES D'EFFETS

aigu réversible à type de dystonie, syndrome parkinsonien,
tardif irréversible dyskinésie tardive

AIGU

mouvements involontaires, tremblement, rigidité, en rapport probable avec blocage des récepteurs de la voie nigro-striée

TARDIF

dyskinésies tardives de la face et des membres après des mois ou années de traitement (hypersensibilité des récepteurs striataux ?)

Ces effets indésirables seraient moins importants et moins fréquents avec les neuroleptiques atypiques (clozapine, olanzapine, rispéridone)

Pas d'association systématique d'anticholinergiques pour prévenir un syndrome extrapyramidal, de crainte d'accroître le risque de dyskinésies tardives parfois irréversibles.

ANTIPSYCHOTIQUES-NEUROLEPTIQUES**Autres effets indésirables**

- **Blocage des récepteurs dopaminergiques**
hyperprolactinémie, amenorrhée, galactorrhée
- **Blocage autres récepteurs**
bouche sèche, vision trouble, constipation, rétention urine, confusion (Ach-), hypotension, sédation (alpha-), prise de poids (5-HT).
- **Leucopénie, agranulocytose** (phénothiazines, surtout clozapine : prescription encadrée d'une surveillance hématologique les 3 premiers mois).
- **Syndrome malin**
fièvre, hypertonie, état de choc (réanimation)

15.7.4 Les antipsychotiques-neuroleptiques atypiques

Ce qui n'est pas résolu avec les antipsychotiques conventionnels, c'est

- l'existence de résistances, c'est à dire d'inefficacité chez certains sujets
- la présence de syndromes extrapyramidaux
- le traitement des signes négatifs, qui reste difficile.

Dans les noyaux nigro-striés ou le blocage dopaminergique induit des syndromes extrapyramidaux, il existe en présynaptique des récepteurs dopaminergiques, mais aussi des récepteurs sérotoninergiques, de type 5HT₂, dont la stimulation freine le fonctionnement dopaminergique. Ainsi, des molécules ayant un effet antagoniste 5HT₂ vont-elles induire moins (voire pas) d'effets extrapyramidaux.

Les antipsychotiques atypiques ont donc pour **propriétés** :

- un effet antidopaminergique D₂ mesolimbique, recherché
- un effet anti-D₂ nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5 HT_{2A}
- un effet anti-D₂ hypothalamohypophysaire tempéré par le blocage 5HT_{2A}
- un effet anti-D₂ meso-cortical possiblement responsable pour une part des symptômes négatifs tempéré par le blocage 5HT_{2A}

Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti déficitaire, anti productif, avec peu d'effet extrapyramidal.

Spécialités :

la clozapine (Leponex[®]) a une particularité gênante : elle induit des agranulocytoses, fréquentes.

Usage hospitalier.

la rispéridone (Risperdal[®])

l'olanzapine (Zyprexa[®])

15.8 Anxiolytiques

Sur le plan clinique on distingue :

l'anxiété généralisée, les troubles obsessionnels - compulsifs, les troubles phobiques (la phobie sociale), les troubles paniques, syndromes post-traumatiques.

15.8.1 Généralités

Bases biologiques participant à la survenue d'épisodes anxieux :

le système GABA, système inhibiteur

le système noradrénergique

le système sérotoninergique

Le GABA ; le récepteur du GABA

un super récepteur où se fixent, sur différents sites :

- le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques, l'alcool ;
- le GABA ouvre le canal chlore, le chlore peut alors rentrer dans la cellule, ce qui inhibe l'activité cellulaire.

En l'absence de GABA, la fixation des benzodiazépines sur le récepteur au GABA n'a pas d'effet. Les benzodiazépines augmentent l'affinité du GABA pour le récepteur, leur rôle est donc d'augmenter l'inhibition Gabaergique.

Les autres médiateurs impliqués : sérotonine, noradrénaline.

La sérotonine serait impliquée dans le contrôle du passage à l'acte.

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) comportent un parasitage du schéma d'action par l'absence de passage à l'acte.

15.8.2 Les médicaments

15.8.2.1 Les benzodiazépines

La classe anxiolytique de référence.

Toutes, à la dose adéquate, ont les mêmes effets pharmacodynamiques :

- anxiolytique
- sédatif
- hypnotique
- amnésiant (amnésie antérograde)
- anticonvulsivant (font disparaître les convulsions induites chez l'animal)
- myorelaxante

- tolérance, dépendance.

Les benzodiazépines sont indiquées comme anxiolytiques et/ou hypnotiques.

Celles qui ont pour indication l'anxiété ne devraient pas, sauf exception, être prescrites plus de 12 semaines, inclus le temps nécessaire à la diminution progressive des doses.

Effets indésirables

- la sédation
- addition de l'effet de l'alcool
- réactions paradoxales, surtout chez l'enfant et la personne âgée (excitation, aggravation de l'agitation anxieuse)
- tolérance et dépendance physique et psychique (syndrome de sevrage)
- amnésie, mais il existe une tolérance à cet effet avec le temps (ainsi que pour l'effet antiépileptique ; discuté pour l'effet anxiolytique).

Contre-indications

Absolue : insuffisance respiratoire

Relatives :

- la myasthénie (selon le stade de la maladie, la sédation et/ou la myorelaxation peuvent induire essentiellement une décompensation respiratoire...)
- la grossesse (nécessité d'évaluer le bénéfice/risque).

Pharmacocinétique

Absorption complète par VO, variable et irrégulière après IM.

Certaines ont un métabolite actif (avec une demi-vie \geq soixante heures)

Les demi-vies peuvent être de très courtes (8h) à longues (>100h)

15.8.2.2 Les antidépresseurs

Sont efficaces :

- la fluoxétine (Prozac[®]) et la paroxétine (Déroxat[®]), à doses bien supérieures à celles utilisées dans la dépression.
- la clomipramine (Anafranil[®]), par son effet sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂ post synaptiques, également utilisé dans les troubles phobiques.
- la fluvoxamine (Floxyfral[®]).

Autre : la bupirone (Buspar[®])

Utile dans certaines pathologies anxieuses avec un hyperfonctionnement sérotoninergique.

5HT₁, agoniste partiel : entraîne une up-régulation des récepteurs sérotoninergiques.

L'effet sur l'anxiété est retardé, le temps que ces ajustements se fassent ; différent des benzodiazépines, dont l'effet (inhibiteur via l'ouverture du canal chlore) est immédiat.

15.9 Normothymiques - Lithium

Thymorégulateur

Action curative dans les accès maniaques observés dans la psychose maniaco-dépressive

Prévention des rechutes dans psychose maniaco-dépressive

15.9.1 Effets pharmacologiques et mécanisme d'action

Le lithium est un cation, qui peut mimer les effets du sodium sur les tissus excitables (canaux sodiques voltages dépendants), s'accumule dans la cellule (n'est pas « éliminé » par Na^+/K^+ -AT-Pase), entraînant une perte relative en K intra-cellulaire d'où dépolarisation cellulaire.

Effets sur monoamines : augmentation du turn-over cérébral de NA et 5HT

Action sur deux second messagers :

- action sur phosphatidyl inositol (blocage hydrolyse du inositol phosphate en inositol libre) d'où accumulation de inositol phosphate en intra-cellulaire
- diminution hormone productrice de AMPc (ADH au niveau rénal, TSH pour la thyroïde)

15.9.2 Pharmacocinétique et surdosage

Bonne absorption per os

Élimination rénale : la clearance rénale est la même que la clearance proximale du sodium.

D'où compétition avec élimination du sodium :

Des variations dans l'élimination du sodium (ex : régime désodé, diurétiques entraînent une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du lithium), modifient la lithiémie ;
= **interactions nombreuses.**

La demi-vie plasmatique est de 12 heures, le steady state (plateau d'équilibre) est atteint en 2 semaines environ. L'étude des concentrations intra-érythrocytaires (reflet du lithium intra-cellulaire) mettent en évidence une excrétion plus lente (1 à 2 semaines).

Existence d'une relation concentration effets :

- les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 0.6 et 1 mmol/l.
- les effets toxiques sont observés pour des concentrations supérieures à 1.6 mmol/l.

15.9.3 Effets secondaires

Précoces (disparaissent en cours de traitement, peuvent réapparaître en cas d'interaction qui augmente la lithiémie) :

- nausées, vomissements, diarrhées (obligent l'arrêt du traitement)
- sédation
- tremblement des extrémités
- hypotonie

Tardifs :

- tremblement
- prise de poids
- polyurie (inhibition ADH)
- goitre, hypothyroïdie

15.9.4 Autres thymorégulateurs

Carbamazépine, valproate de sodium (voir section « Anti-épileptiques » page 240)

Chapitre 16

Endocrinologie - Métabolisme

16.1 Médicaments utilisés en endocrinologie-métabolisme

16.1.1 Obésité

Quelques mots seulement parce qu'actuellement, le traitement médicamenteux de l'obésité est secondaire par rapport aux autres interventions thérapeutiques.

L'obésité est un problème majeur de santé publique.

L'obésité **se définit** par un IMC (Indice de Masse Corporelle, poids en kg divisé par le carré de la taille) supérieure à 30 kg/m^2 . La surcharge pondérale se définit par un IMC entre 26 et 29.9 kg/m^2 .

Si on avait un médicament efficace et peu toxique, il serait indiqué pour les IMC élevés (à partir de 26 kg/m^2), un médicament à effet indésirable rare mais grave aura une indication limitée aux obésités très sévères ($\text{ICM} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Les causes de l'obésité sont inconnues, des facteurs génétiques, environnementaux, socioculturels et familiaux sont évoqués.

Les traitements médicamenteux

- **Les anorexigènes** : longtemps utilisés à tort et à travers, pour perdre un kilo de trop avant les vacances chaque année par exemple, ils ne sont plus sur le marché car on a réalisé (après une très longue utilisation) qu'ils induisaient (rarement, certes) des hypertensions pulmonaires, qu'il fallait greffer (cœur poumon) ensuite... et des valvulopathies. Ils ne sont plus commercialisés.
- **L'inhibiteur de la lipase intestinale** : orlistat (Xenical®). Le recul est insuffisant pour cette classe, à la fois en terme d'efficacité et en terme d'effets indésirables. Des études contrôlées comparant le produit au placebo sur des milliers de sujets ont montré sur 2 ans un gain (baisse de poids) de 10 % environ par rapport au placebo. Les effets indésirables sont liés à la non-résorption des graisses : steatorrhée, flatulences, selles molles. Il est indiqué à partir de $\text{IMC} > 28 \text{ kg/m}^2$.

16.1.2 Les médicaments du diabète

16.1.2.1 Introduction

Le diabète est une maladie fréquente. On estime qu'en France il y a 1/2 million de diabétiques insulinodépendants et 1,5 millions de diabétiques non-insulinodépendants.

L'équilibre glycémique se fait entre :

| Les facteurs qui augmentent la glycémie | et | les facteurs qui diminuent la glycémie |
|--|----|--|
| la prise de nourriture l'hormone de croissance les catécholamines le glucagon les corticostéroïdes | | l'insuline l'effort physique |

Il existe deux types de diabète : le diabète insulinodépendant (DID, type 1), et le diabète non insulinodépendant (DNID, type 2), qui peut devenir insulinodépendant/requérant par la suite.

16.1.2.2 Le diabète insulinodépendant

Il a fallu attendre la démonstration du manque de sécrétion d'insuline par Banting et Best (1922) pour que les diabétiques puissent avoir un traitement substitutif.

Chez un sujet normal, la régulation de la sécrétion d'insuline est parfaite à tout instant. La sécrétion se fait par pulses, essentiellement lors de la stimulation par un repas. C'est une régulation fine et rapide : la libération d'insuline suit strictement les variations glycémiques. La demi-vie d'élimination de l'insuline endogène est courte, 4-5 min.

Chez un sujet sain, il n'y a ni hypo- ni hyperglycémie.

Si la sécrétion d'insuline est absente (DID) et qu'on substitue l'insuline endogène par des injections d'insuline exogène, on en est très loin de la régulation normale. Dans ce cas-là, l'adaptation de la dose d'insuline remplace la régulation et se fait en mesurant la glycémie et en ajustant plus ou moins bien la dose de l'insuline en fonction des besoins (repas, effort physique, jour/nuit). En outre, la sécrétion physiologique permet au foie une captation importante au premier passage (le pancréas est relié au système porte) qui ne se fera pas pour l'insuline injectée (iv, sc, im).

1. Les effets de l'insuline

- Elle augmente la captation du glucose par le muscle, le foie, le cerveau, le tissu adipeux.
- Elle augmente la glycogénèse
- Elle diminue la glycogénolyse.
- Elle diminue la lipolyse et augmente la protéinosynthèse (inhibe la néoglucogénèse à partir des acides aminés).

La conséquence de ces différents effets : la baisse de la glycémie.

En outre, elle

- augmente la captation cellulaire du potassium d'où risque d'hypokaliémie lors du traitement par insuline iv du coma acido-cétosique,
- possède une action anti-cétogène en diminuant la lipolyse et en augmentant la lipogénèse d'où le risque de prise de poids si la dose de l'insuline dépasse les besoins.

2. Quelle(s) insuline(s) pour couvrir les 24 heures de la journée ?

Toutes les insulines actuelles sont des insulines humaines fabriquées par génie génétique. On avait avant des insulines de porc ou de bœuf, différant de l'insuline humaine par quelques acides aminés et qui donnaient plus fréquemment des allergies à l'insuline.

a. Insulines d'action rapide et brève

Début d'effet hypoglycémiant par voie s.c. : 15 à 30 min, pic : entre 1,5 et 4 h, fin : 6 h. Pour couvrir les 24 h, il est donc nécessaire de donner 4 injections/j. Les insulines rapides antagonisent le pic glycémique dû au repas. Puisqu'il y a un temps de latence, due à la phase d'absorption du tissu sous-cutané, l'injection doit se faire avant les repas.

b. Insulines intermédiaires

Action moins rapide : début d'effet : 30 à 45 min, pic : entre 3 et 9 h, durée totale de l'effet : 10 à 20 h.

c. Insulines d'action prolongée

Début d'effet : 1 à 2 h, pic : entre 6 et 9 h, fin : 24 h

Les insulines d'action intermédiaire et prolongée assurent « une sécrétion de base » mais ne corrigent pas correctement les pics glycémiques.

La réponse glycémique à une injection d'insuline est très variable. Cette variabilité est essentiellement due à l'absence de la régulation précise (rétro-contrôle) qui existe chez le sujet non diabétique.

On souhaite obtenir une glycémie presque normale et, si possible, tout le temps. En fait, l'objectif n'est pas simplement couvrir toute la journée mais aussi éviter les excursions glycémiques.

L'absence de rétro-contrôle fait que, pour baisser une hyperglycémie donnée chez un même malade à des moments différents, il faut souvent donner des doses différentes d'insuline. Cela vient de la variabilité de l'effet de l'insuline.

La variabilité de l'effet de l'insuline, même chez le même sujet, est due à plusieurs facteurs :

Au niveau de l'absorption

- site de l'injection : l'absorption est différente d'une région à l'autre (cuisse versus paroi abdominale, région deltoïde - vascularisation différente)
- l'absorption du site d'injection varie en fonction du flux sanguin local (bain chaud - vasodilatation ; effort physique - vasoconstriction suivie de vasodilatation après effort → risque d'hypoglycémie)
- profondeur de l'injection (tissu adipeux versus muscle, tissu sous-cutané)
*longueur d'aiguilles, angle de l'injection

Au niveau de la contre-régulation

- distance par rapport au repas
- hormones contre-régulatrices : hormone de croissance, catécholamines, cortisol, les premières années du DID : glucagon - sa sécrétion disparaît avec le temps.
- exercice physique - facteur unique, à part l'insuline mais en présence de l'insuline, capable de baisser la glycémie

3. Les objectifs du traitement du DID

1. Eviter les comas acido-cétosiques, dont on mourrait jadis.
2. Prévenir les complications :
microangiopathies (rétine, reins) et macroangiopathies (AVC, coronaropathie, infarctus du myocarde...)

Depuis 1993, il est démontré qu'on prévient les complications microangiopathiques par un traitement intensif assurant une glycémie presque normale. Cela nécessite un minimum de 3 injections/jour d'insuline.

LE PRIX A PAYER :

Plus on veut normaliser la glycémie avec de l'insuline, plus on prend de risque d'hypoglycémie, car la marge thérapeutique est étroite. Le même effet pharmacologique étant à l'origine de l'effet recherché et (selon la dose, les conditions et le moment) son éventuel dépassement se traduit par une hypoglycémie. Le dilemme majeur : éviter les complications en optimisant la glycémie, stratégie, qui, à son tour, favorise l'apparition des hypoglycémies.

Une hypoglycémie prolongée peut laisser des séquelles neurologiques (personnes âgées vivant seules...).

Même avec les moyens les plus modernes, on ne sait pas garder constant à tout instant le rapport insuline/glycémie aussi bien qu'un organisme non diabétique.

L'auto-contrôle glycémique et une bonne éducation thérapeutique du malade sont la base du contrôle d'un diabète type 1.

16.1.2.3 Le diabète non-insulinodépendant

Deux sous-types :

- phase initiale d'hyperinsulinémie, (puis l'hypo-insulinémie), ou
- une hypo-insulinémie d'emblée

L'hyperinsulinémie témoignerait d'une résistance à l'insuline dont la sécrétion augmenterait pour maintenir l'entrée du glucose dans les tissus.

La surcharge pondérale va de pair avec l'insulinorésistance → risque d'épuisement de l'hyperinsulinémie compensatoire → intolérance au glucose → hyperglycémie à jeun.

L'objectif du traitement :

Normaliser l'équilibre glycémique pour prévenir l'apparition des complications.

L'UKPDS - grande étude en Grande-Bretagne - a démontré que la normalisation de la glycémie - par n'importe quel moyen - prévient l'apparition des complications du diabète type 2.

Les médicaments du diabète type 2

a. Les sulfamides hypoglycémiantes

Ils augmentent la sécrétion d'insuline et font donc baisser la glycémie. Leur utilisation à long terme prévient les complications si l'équilibre glycémique est satisfaisant.

La conséquence de la stimulation de l'insulino-sécrétion : augmentation de l'appétit, prise de poids, risque d'hypoglycémie.

Question à laquelle nous n'avons pas de réponse actuellement : Est-ce que ça ne risque pas de rendre les diabétiques type 2 insulino-nécessitants plus tôt ?

Mécanismes d'action

Pancréas :

1. Augmentation de la sensibilité des cellules bêta au glucose
 2. Augmentation de la libération de l'insuline
- Les sulfamides hypoglycémiantes (SH) ne stimulent pas la synthèse de l'insuline, ils stimulent la libération.

Effet *extra-pancréatique* (secondaire) :

Augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques (muscle, foie)

A noter : l'hyperglycémie

- diminue l'effet des SH
- diminue l'effet de l'insuline

Caractéristiques pharmacologiques. Pharmacocinétique

- Liaison protéique ++++ \Rightarrow interactions médicamenteuses : compétition pour la liaison
 - Métabolisme hépatique +++ \Rightarrow à métabolites plus ou moins actifs
 - Durée d'action : 8 - 12 h \Rightarrow 2 - 3 prises/jour
 - Demi-vie variable d'un SH à l'autre
- par exemple :
- glibenclamide (Daonil[®]) 4 - 11 h : en général 2 prises/jour
 - gliclazide (Diamicron[®]) 12 h \rightarrow 2 prises/jour
 - glipizide (Glipénèse[®]) 3 - 7 h \rightarrow 2 - 3 prises/jour
- Pic plasmatique 1 à 4 h après la prise \Rightarrow à prendre tous les SH récents 20 - 30 min avant les repas

Les SH à demi-vie très longue \Rightarrow risque élevé d'hypoglycémie et d'hypoglycémie prolongée. Risque augmenté en particulier chez les personnes âgés.

Contre-indications

- Diabète insulino-dépendant
- Allergie aux sulfamides
- Insuffisance rénale, hépatique sévère (risque d'hypoglycémie majeure)
- Grossesse - passer à l'insuline

Les **interactions pharmacocinétiques des SH** sont nombreuses ; elles sont à l'origine d'hypoglycémies en particulier l'interaction AINS et SH. Avant prescription toujours vérifier les interactions dans le Vidal.

b. **La metformine**

C'est un médicament commercialisé depuis les années 60 en France (seul représentant actuel de la classe des biguanides). La vedette actuelle du traitement du diabète type 2.

Elle n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline. Elle diminue la résistance à l'insuline = augmente la sensibilité à l'insuline, et *n'induit pas d'hypoglycémies*.

En outre, elle diminue la production hépatique du glucose et diminue l'absorption du glucose. *Elle inhibe la prise de poids*.

Inconvénient :

Il existe un effet indésirable (très rare) de la metformine, sur terrain favorisant (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque - et dans tous les cas où il y a risque d'hypoxémie), c'est l'acidose lactique, parfois mortelle.

L'élimination de la metformine est presque exclusivement rénale.

Précaution : en cas d'insuffisance rénale, ou s'il y a risque d'insuffisance rénale (intervention chirurgicale, examen avec produits de contraste), il faut arrêter provisoirement le traitement par metformine.

c. **Inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose)**

C'est un traitement secondaire.

Diminue la résorption digestive du glucose en empêchant le métabolisme intestinal des oligo/polysaccharides. Conséquence : troubles digestifs (flatulence, diarrhée).

d. **Insulinosécréteur non sulfamidé**

Répaglinide

Antidiabétique oral très récent, par conséquent, le recul est insuffisant pour juger de l'efficacité et les risques d'utilisation.

Le mécanisme d'action est similaire à celui des SH : stimulation de la sécrétion de l'insuline. Avantage : la stimulation est de courte durée, la réponse insulinothèque est obtenue en 30 minutes, le temps d'antagoniser la montée glycémique lors des repas. L'absorption est très rapide, les concentrations maximales sont obtenues en moins d'une heure, la demi-vie d'élimination est de 1 heure.

Le répaglinide doit donc être pris avant les repas. La dose doit être titrée individuellement en partant de la dose la plus faible.

Le risque d'hypoglycémie est majoré par le contenu faible de glucide des repas et par l'absence des repas.

Le répaglinide est essentiellement métabolisé par le foie, les doses doivent être réduites en cas d'insuffisance hépatique. Bien que l'élimination de la substance mère et de ses métabolites est surtout biliaire, les concentrations plasmatiques du médicament sont plus élevées en cas d'insuffisance rénale.

On peut combiner les insulinosécrétagogues oraux avec la metformine et la metformine avec de l'insuline.

| | Sulfamides hypoglycémiant | Metformine | Acarbose |
|------------------------------|--|---|--|
| Mécanisme d'action | <i>Pancreas</i> : * augmentation de la sensibilité des cellules β au glucose * augmentation de la libération (pas la synthèse) d'insuline (par fermeture des canaux K) <i>Extra-pancréatiques</i> : augmentation de la sensibilité à l'insuline (muscle) | * inhibe l'absorption intestinale de glucose * augmente la sensibilité à l'insuline (muscle, foie) * diminue la production hépatique du glucose <i>antihyperglycémiant</i> | * inhibition compétitive des alpha-glucosidases (enzymes intestinales qui découpent les di-, oligo-, polysaccharides) |
| PK | * demi-vie différentes \rightarrow 2 ou 3 prises/j \rightarrow adaptation : mode de vie, prise de nourriture, âge * métabolites actifs * pic plasmatique * liaison protéique | Élimination rénale \rightarrow CI : IR même modérée, produits de contrastes | absorption presque nulle (biodisponibilité < 1 %) |
| CI | * DID * Allergie aux sulfamides * IR, IH sévère * Grossesse | * Etats hypoxémiques \rightarrow acidose lactique * IR même mineure * IH | * troubles de la digestion, absorption, maladies inflammatoires chroniques * ulcères intestinaux, hernies * atcd syndr. occlusif |
| Interactions médicamenteuses | * AINS - risque d'hypoglycémie par déplacement de liaison protéique * inhibiteur du métabolisme hépatique (miconazol) [antifongique] * alcool | * alcool : risque majoré d'acidose lactique * produits de contraste | ? |
| Effets indésirables | * hypoglycémie * hématologiques * allergie | * gastrointestinaux, * acidose lactique | * flatulence, météorisme, diarrhée * élévation des transaminases |

16.1.3 Les médicaments de la thyroïde

16.1.3.1 Traitements substitutifs de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie correspond à une diminution de la sécrétion d'hormone thyroïdienne, pour des raisons diverses.

Elle nécessite un traitement substitutif :

1. Lévothyroxine (Lévothyrox®, L-Thyroxine®)

La lévothyroxine (L-T4) subit une transformation dans les tissus périphériques : l'hormone active c'est la T3.

— Demi-vie longue : 7 jours

L'effet, correction des signes cliniques d'hypothyroïdie, n'apparaît qu'après plusieurs (4 - 6) semaines de traitement. On cherche, en fonction de la réponse individuelle, la bonne dose, en attendant d'être au plateau (stabilité clinique) pour évaluer si elle suffit.

Attention

Sujet âgé, coronaropathie : en cas de surdosage, risque d'apparition d'angor, troubles de rythme.

2. **Triiodothyronine (Cynomel®)**

Demi-vie courte, l'effet apparaît rapidement, mais il faut 2 à 3 prises/jour. Rarement utilisée. On peut discuter parfois l'intérêt d'un complément de T4 par de la T3, seule hormone utilisée par le cerveau, pour rétablir l'agilité intellectuelle si c'est une plainte.

3. **Suivi du traitement**

— TSH

— Poids

— Signes cliniques

- FC, chez l'insuffisant coronaire : angor
- troubles du rythme
- Perte de cheveux, sécheresse de la peau etc...

— Ajuster la dose aux signes cliniques, augmentation de dose → signes d'hyperthyroïdie

4. **Interactions médicamenteuses**

— L-T4 potentialise l'action des anti-vitamines K

(↓ leur métabolisme hépatique)

— Cholestyramine (hypocholesterolémiant, fixe les acides biliaires en inhibant leur cycle enterohépatique) réduit l'action de L-T4 en inhibant son absorption

16.1.3.2 Les anti-thyroïdiens de synthèse

1. **Carbimazole (Néo-mercazole®)**

Inhibe :

- Oxydation et captation des iodures
- Couplage des iodotyrosines (DIT, MIT ⇒ T4, T3)

N'inhibe pas la conversion périphérique de T4 en T3

Carbimazole est une prodrogue ; après métabolisme hépatique : methimazole = métabolite actif

Contre-indications

— Insuffisance hépatique

— Affections hématologiques pré-existantes

— **Allaitement** → traverse le placenta et est excrété dans le lait → risque d'hypothyroïdie de nourrisson

- **Grossesse** La thyroïde fœtale ne commence à fixer l'iode qu'après la 12^{ème} semaines de grossesse. Il est donc conseillé d'utiliser les doses de carbimazole les plus faibles possibles en préservant l'euthyroïdie de la mère par ce que le carbimazole traverse le placenta. Un bilan thyroïdien néonatal est indispensable si la mère a été sous carbimazole pendant la grossesse.

Effets indésirables

- Goitre, hypothyroïdie
- Leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire ⇒ surveillance hebdomadaire de NFS en début de traitement ⇒ attirer l'attention si fièvre, angine, contacter médecin traitant

Suivi du traitement

- NFS
- Périmètre du cou : Goitre
- TSH tous les 2-3 mois en début de traitement
- Poids
- Symptômes cliniques
 - objectifs (Fc, exophtalmie)
 - subjectifs

Mode d'emploi

- Traitement d'attaque
- Dose d'entretien
- En euthyroïdie : co-administration de T4 pour freiner TSH :
 - diminue la production d'anticorps stimulant les récepteurs à TSH
 - diminue la fréquence des rechutes

Durée du traitement

- 1 - 1,5 ans
- Après arrêt les rechutes ne sont pas rares

2. Benzylthiouracile (Basdène®)

Même mécanisme d'action comme carbimazole mais inhibe aussi la conversion périphérique T4 → T3

16.1.4 Les androgènes

L'indication thérapeutique : hypogonadisme.

MAIS utilisation très répandue : sportifs, culturistes « body builder », parce qu'ils augmentent la masse musculaire (masse maigre).

Risques :

- diminution de libido
- polyglobulie et ses conséquences (thromboses, AVC)
- hépatite médicamenteuse
- rétention hydrosodée

16.2 Médicaments du système gastrointestinal

16.2.1 Médicaments de la maladie ulcéreuse gastrointestinale

16.2.1.1 Définition

Ulcération dans le duodénum ou l'estomac. Maladie chronique, récidivante.

Prévalence : 6 à 15 %

Pic de l'incidence : 40 - 50 ans pour duodéal, 60 ans pour gastrique

Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes.

Guérison spontanée, rechutes

60 % rechutent en 1 an

80 - 90 % rechutent en 2 ans

Facteurs prédisposants : tabac, alcool

16.2.1.2 Classification actuelle (selon cause)

- a. ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori* (facteur causal unique ?)
- b. AINS
- c. étiologies rares : Syndrome Zollinger-Ellison (gastrinome), mastocytose, hyperparathyroïdie etc...

H. pylori - vit dans le mucus de la paroi de l'estomac, infection banale, (1 adulte sur 2 - 3 est porteur ; pays en voie de développement : 70 % des enfants). La majorité des personnes *H. pylori* + ne développe pas d'ulcère.

16.2.1.3 Objectifs du traitement

1. guérison : se définit par pas de rechute sans traitement
2. prévenir les rechutes avec le traitement
3. prévenir les complications (hémorragie, sténoses, transformation maligne (gastrique))

16.2.1.4 Recommandations (panel d'experts)

- l'éradication d'*H. pylori* diminue les rechutes, facilite la guérison → un traitement par antibiotiques est indiqué pour tous les patients contaminés par *H. pylori* (avec fibroscopie positive)
- association d'un agent antisécrétoire (inhibiteur de pompe à proton, (IPP) ou anti-H2) et d'une bi-antibiothérapie → guérison dans 80 - 90 % des cas
- La durée de traitement antibiotique est de 1 semaine actuellement (contre 4 semaines, il y a quelques années).

Eradication d'*H. pylori* avec des schémas réalisables en France

| Combinaison | Durée de traitement (semaines) | Eradication (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| tinidazole+clarythro-mycine + IPP | 1 | 87-91 |
| amoxicilline + clarithromycine + IPP | 1 | 86-91 |
| metronidazole + amoxicilline + IPP | 1-2 | 77-83 |

1 antibiotique + IPP : éradication < 70 %

Puisqu'il s'agit d'une antibiothérapie, il faut toujours penser à la possibilité de résistance.

16.2.1.5 Effets indésirables des médicaments antiinfectieux utilisés pour éradiquer l'*H. pylori*

Dans 30 à 50 % des cas : diarrhée,

metronidazole, tinidazole, clarithromycine : nausées, vomissements

amoxicilline : réactions allergiques croisées avec les bêta lactamines, colite pseudomembraneuse

goût métallique : metronidazole, clarithromycine

Les effets indésirables réduisent l'observance. La réduction de la durée de traitement a largement contribué à l'amélioration de l'observance.

16.2.1.6 Ulcères induits par les AINS

Facteurs de risque :

- âge (> 70 ans)
- présence d'*H. pylori*
- antécédents de maladie ulcéreuse

Attention :

- co-administration AINS - anticoagulant → risque hémorragique si AINS a induit la formation

d'un ulcère.

1. Interventions

- arrêt de l'AINS (si possible)
- anti-H2 : réponse thérapeutique plus prolongée surtout pour ulcères gastriques
- IPP
- 50 % des patients avec ulcère dû aux AINS sont H. pylori positifs → si positivité à H. pylori : traitement antibiotique indiqué

2. Prévention des ulcères sous AINS

- oméprazole 20 mg \approx misoprostol (voir infra) supérieur au placebo selon un essai contrôlé, randomisé
- anti-H2 (voir infra) : pas de données
- antiacides (voir infra) : pas de données

16.2.1.7 Agents antisécrétoires

1. Antagonistes des récepteurs H2 (récepteurs à l'histamine type 2) (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine)

- inhibition de la sécrétion gastrique induite par : histamine, pentagastrine, caféine, aliments
- indications :
 - ulcères duodénaux et gastriques (traitement d'attaque et d'entretien)
 - syndrome Zollinger-Ellison
 - œsophagite par reflux

cimétidine :

- le premier de la classe
- inhibe le métabolisme hépatique d'autres médicaments (anticoagulants oraux !)
- modestement antiandrogène → effet indésirable : gynecomastie

Dose d'attaque : 1 (unité de dose)

Dose d'entretien (prévention des rechutes) : 1/2 (unité de dose)

à prendre le soir : pour inhiber la sécrétion d'acide gastrique nocturne qui culmine au petit matin

Exemple : ranitidine (Azantac[®]) dose d'attaque : 300 mg/j, dose d'entretien : 150 mg/j

- Effets indésirables
 - gastrointestinaux, élévations des transaminases,
 - cardiaques : bradycardie sinusale, conduction auriculoventriculaire ↓,
 - hématologiques
- L'élimination est rénale → il faut réduire la dose en cas d'insuffisance rénale en fonction de la clairance car il existe des effets indésirables dose-dépendants (confusion)

2. Inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole)

- inhibiteurs irréversibles de H^+/K^+ ATPase → ils diminuent la sécrétion d'acide de 80 %
- ils sont détruits en milieu acide : forme galénique : microencapsulation - l'absorption est intestinale
- métabolisme hépatique - métabolites inactifs

a. Indications

- Ulcère duodéal/gastrique
- *Œsophagite par reflux gastro-œsophagien*
- En traitement d'attaque et traitement d'entretien
- Traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez des personnes à risque

b. Effets indésirables

nausées, douleurs abdominales : à ne pas confondre avec les symptômes de la pathologie d'origine cutanée

hématologiques

confusion mentale/hallucinations/agitation

La pharmacocinétique des anti H₂ et IPP est assez similaire :

- biodisponibilité 40 - 60 % (relativement bonne)
- demi-vie 1.5 -3 h (relativement courte)
- métabolisme hépatique

3. Analogues de prostaglandines (misoprostol, Cytotec®)

- Les PGE₂, PGI₂ sécrétées par la muqueuse gastrique, inhibent la sécrétion acide et stimulent la sécrétion de mucus ce qui a un effet protecteur.

a. Indications

- Traitement des ulcères gastriques ou duodénaux
- Prévention des ulcères gastriques ou duodénaux
- Prévention des lésions induites par les AINS

L'absorption et l'élimination étant rapides, il est nécessaire de donner 4 prises par jour.

A retenir aussi :

Il existe des analogues des prostaglandines qu'on utilise pour déclencher ou provoquer un accouchement ou un avortement.

Les analogues de prostaglandines, en forme de collyre, sont utilisées dans le traitement de glaucome chronique à angle ouvert : elles diminuent la pression intra-oculaire.

b. Effets indésirables

Diarrhées fréquentes (1 %) et dose-dépendantes, nausées, gêne abdominale

c. Contre-indication

Les PG (et donc un analogue synthétique des PG) augmentent la contraction utérine.

Les analogues de PG sont donc formellement contre-indiqués, comme antiulcéreux, chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception ef-

ficace (risque de grossesse).

4. **Antiacides**

$\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , sucralfate

Neutralisation de HCl sécrété par les cellules pariétales

- repas augmente pH gastrique de 1 à 5
- les antiacides restent peu de temps (30-40 min) dans l'estomac : plusieurs prises par jours sont nécessaires pour avoir un effet thérapeutique
- la diminution de l'acidité gastrique peut avoir en soi un effet thérapeutique : le traitement efficace de la maladie ulcéreuse nécessite 6-8 semaines de traitement par antiacides
- les antiacides peuvent contenir de l'aluminium, du magnésium qui agissent sur la motilité gastrique et intestinale. Elle est diminuée par l'aluminium (constipation), augmentée par magnésium (diarrhée).

Interactions médicamenteuses

- diminution/ralentissement de l'absorption de plusieurs médicaments
 - modification de motilité
 - augmentation de pH (par ex. : cyclines, fer, anti-H2, digoxine, prednisolone, lansoprazole, kétoconazole...)
⇒ prendre les antiacides 2 h après la prise de l'autre médicament
- alcalinisation des urines
 - l'élimination des médicaments acides augmente (salicylés)
 - l'élimination des médicaments basique diminue (ephedrine, quinidine, nicotine)

Sucralfate (Ulcars*)

polysaccharide sulfate + aluminium

- couche adhérente à la paroi de l'estomac, couvre le cratère de l'ulcère pendant 6 h, donc minimum 4 prises/jour, protège contre l'acidité

Effets indésirables

- constipation (Al)
- nausée, sécheresse de la bouche
- déplétion de phosphore ← Al + P

Si insuffisance rénale : risque d'accumulation (Al, comme Bismuth) → encéphalopathie

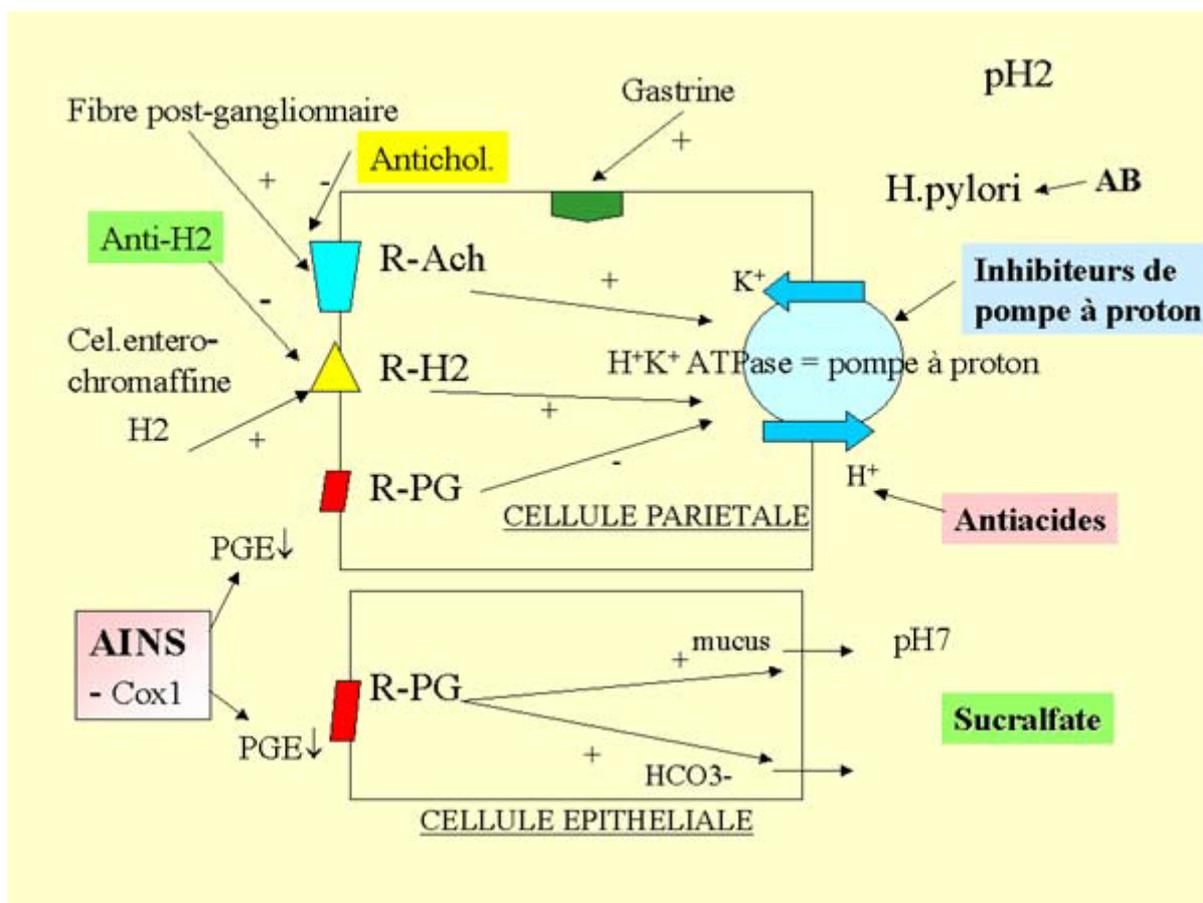


Figure 3 SCHEMA de la cellule pariétale

16.2.2 Médicaments de la motricité digestive

Médicaments de l'hypomotilité gastrointestinale

Indiqués dans les pathologies et situations cliniques suivantes :

- reflux œsophagien
- vidange gastrique diminuée (diabète...)
- hypomotilité post-chirurgicale
- constipation

Régulation de la motricité digestive : effet prokinétique

- système nerveux autonome parasympathique → récepteurs muscariniques : acétylcholine → propulsion d'où l'effet digestif observé avec les anticholinestérasiques utilisés dans la M. d'Alzheimer
- antagonistes dopaminergiques (metoclopramide, cisapride, domperidone) augmentent le tonus au niveau du cardia (inhibition du reflux) et en même temps ils augmentent la contractilité antérograde

- agonistes des récepteurs à la motiline : macrolides (erythromycine)
- motiline (hormone gastro-intestinale) : stimule la motilité gastro-intestinale directement ou indirectement (via libération d'acétylcholine)

Médicament prokinétique

metoclopramide : neuroleptique ayant un passage important de la barrière hémato-encéphalique (BHE) d'où effets centraux et hyperprolactinémie

16.2.2.1 Laxatifs

Mécanismes possibles

1. Augmentation du lest
2. Rétention d'eau : propriétés hydrophile ou osmotique
3. Agissant sur les cellules intestinales : inhibition de l'absorption d'eau et NaCl
4. Augmentation de la motilité intestinale → temps de transit diminue → absorption d'eau et NaCl diminue

Fibres (polysaccharides, cellulose)

- régime riche en fibre : prévention et traitement
- médicaments
 - augmentation de bol (lest)

mécanisme d'action :

- les fibres ne sont pas métabolisées et donc pas absorbées, elles retiennent de l'eau + électrolytes dans le côlon
- facilitent la multiplication des bactéries qui catabolisent certains composants → effet osmotique, augmentation de la masse fécale

Laxatifs osmotiques

- sels de Mg
- lactulose, sorbitol, mannitol... catabolisme par bactéries du colon → effet osmotique augmente

Laxatifs stimulants (anthraquinones)

- stimulation de la motilité intestinale + inhibition d'absorption d'eau et d'électrolytes
- effet excessif, douleurs abdominales ; mélanose de la muqueuse colique

Agents tensioactifs

- favorisent la pénétration d'eau et lipides dans la masse fécale
- facilitent la sécrétion d'eau et électrolytes vers la lumière du colon

Laxatifs lubrifiants

- huile de paraffine - *Attention* : utilisation à long terme → diminution de l'absorption des vitamines lipophiles

Parasympathomimétiques

Abus et « dépendance » aux laxatifs

Maladie des laxatifs : utilisation exagérée de laxatifs

- déplétion volumique → hyperaldostéronisme secondaire
- perte de protéine → hypoalbuminémie
- perte de Ca^{++} par excrétion excessive intestinale → ostéoporose

16.2.2.2 Antiémétiques

Régulation du vomissement

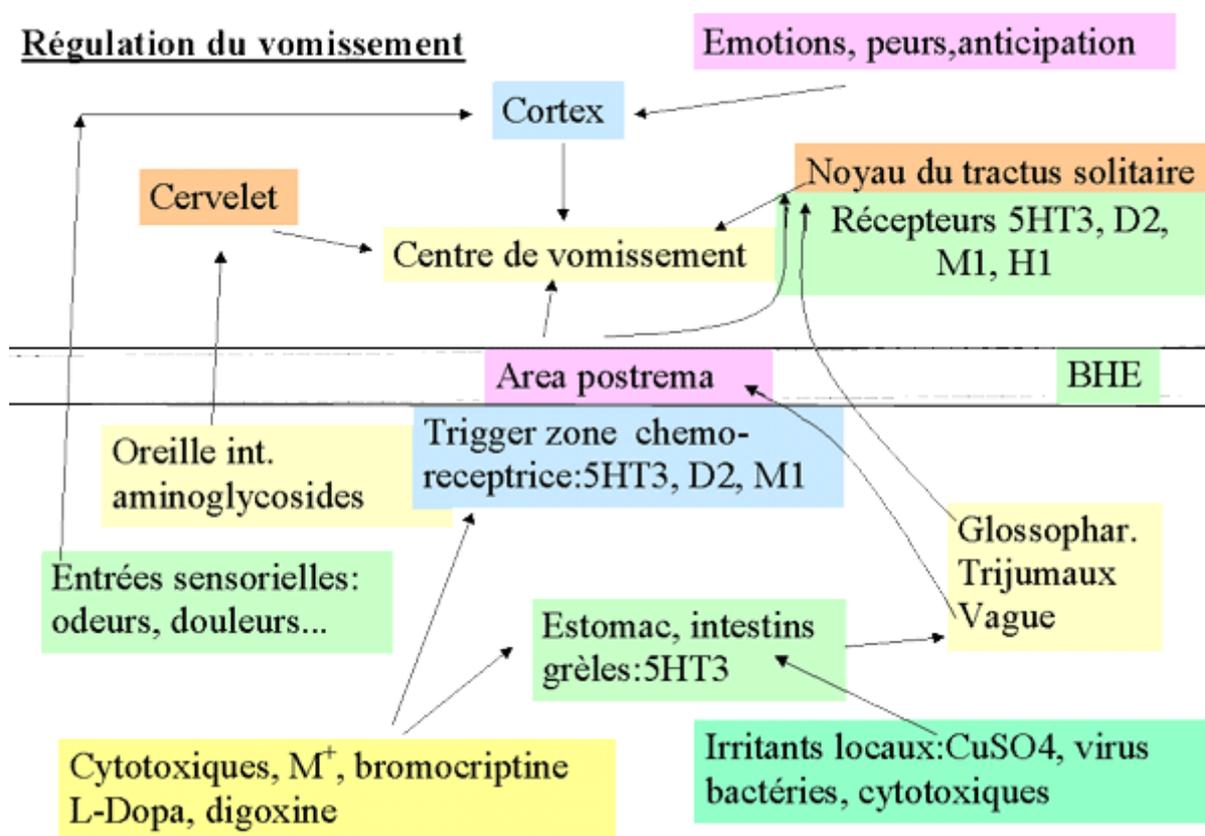


Schéma du vomissement

Deux utilisations majeures :

1. Mal de transport (voir vertiges section 15.5 page 256)
 - antagonistes des récepteurs H₁
 - scopolamine, un anticholinergique (Scopoderm TTS*, dispositif transdermique)
2. Antagonisme des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies

Médicament du traitement des nausées et vomissements

Efficacité antiémétique va en augmentant de Niveau 1 à 3.

Niveau 1

Antagonistes des récepteurs H1 (anti-histaminiques)

Antimuscariniques

Benzodiazépines

Niveau 2

Antagonistes des récepteurs D2

Corticostéroïdes

- phénothiazines
- dompéridone
- halopéridol

- dexaméthasone
- méthylprednisolone

Niveau 3

Antagoniste des récepteurs D2 et 5HT3

Antagonistes des récepteurs 5HT3*

- metoclopramide

- ondansétron
- granisétron

Chapitre 17

Contraception hormonale

La contraception se définit comme la prévention de la fécondation ou, de manière plus générale, de la grossesse.

17.1 Rappel

L'ovulation est un phénomène cyclique qui survient habituellement chaque mois, sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Dans la première partie du cycle, 2 gonadotrophines d'origine hypophysaire sont sécrétées sous l'influence du LH-RH, la FSH et la LH. Elles induisent au niveau des ovaires la maturation folliculaire et la sécrétion des estrogènes.

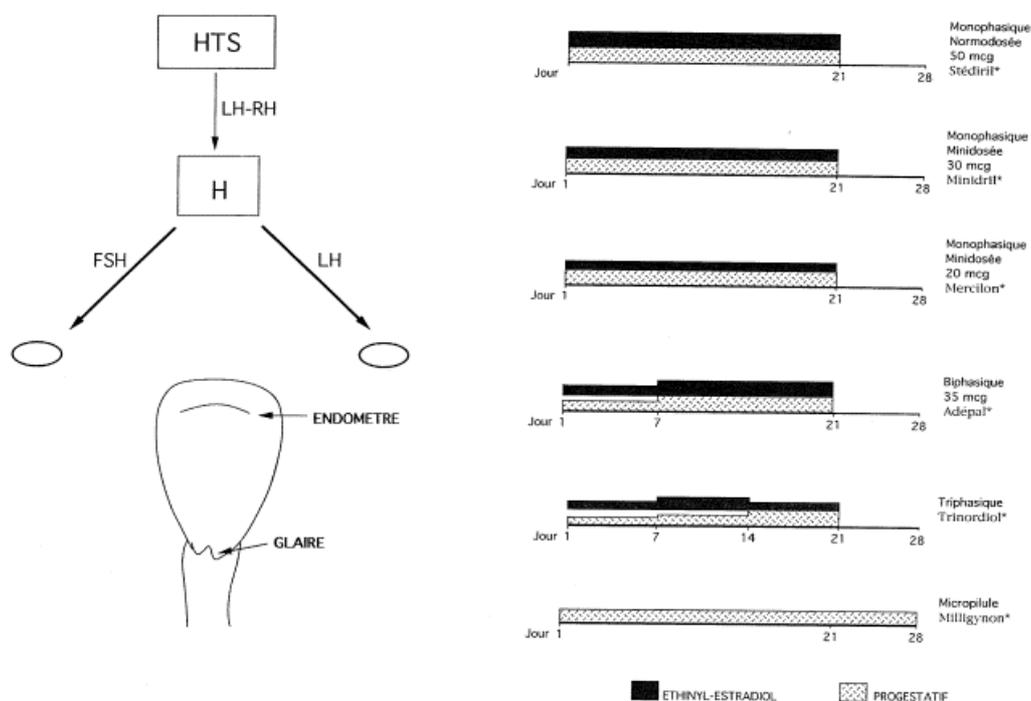
Les estrogènes agissent sur 2 effecteurs : l'endomètre avec une prolifération de la muqueuse apte à la nidation et le col avec une glaire transparente et filante propice au cheminement des spermatozoïdes. L'ascension des taux d'estrogènes stimule la libération du LH-RH qui produit un pic de LH suivi d'une rupture folliculaire et de l'ovulation.

17.2 Les 3 niveaux d'action des contraceptifs hormonaux

- axe hypothalamo-hypophysaire : l'abaissement des concentrations plasmatiques des gonadotrophines, la suppression du pic des estrogènes et du pic de LH aboutissent à une inhibition de l'ovulation c'est l'effet antigonadotrope
- endomètre : atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation
- glaire cervicale : la glaire devient imperméable à la migration des spermatozoïdes

En France, entre 20 et 49 ans : 2 femmes sur 3 utilisent une méthode contraceptive, 1 femme sur 2 prend un contraceptif oral, 2 % des femmes actives sexuellement n'utilisent pas de contraception (INED 1994).

17.3 Classification des contraceptifs oraux



Associations estrogènes et progestatifs (EP, combinées)

Estrogène : éthinylestradiol (EE), estrogène de synthèse dont le dosage varie de 50 mcg à 20 mcg. Ce dosage peut être fixe sur toute la plaquette ou varier de 1 à 3 paliers ou phases.

Les pilules EP dosées à 50 mcg sont appelées **normodosées** (0,05 mg)

Les pilules EP dosées de 15 à 40 mcg sont appelées **minidosées** ($\leq 0,04$ mg)

Si le dosage de l'EE est constant dans la plaquette, la pilule est dite **monophasique**

Si le dosage de l'EE varie, la pilule est **biphasique**, voire **triphasique**, le dosage du progestatif varie également dans ces 3 types de pilule. L'objectif est de « reproduire » les variations des concentrations d'estrogènes et de la progestérone observées au cours d'un cycle physiologique.

Progestatifs : on les classe en générations de I à III, ce sont des 19-nor-stéroïdes

I = première génération, II = deuxième génération, III = troisième génération

La génération III est moins androgénique

I norethistérone

II lévonorgestrel

III gestodène, désogestrel, norgestimate

Les pilules *estroprogestatifs* (EP) **bloquent l'ovulation** en inhibant la sécrétion des

gonatrophines : effet **antigonadotrope** avec suppression du pic ovulatoire de LH et de FSH, les EP agissent aussi directement sur l'endomètre en provoquant une atrophie et sur la glaire en la rendant moins perméable à l'ascension des spermatozoïdes.

Progestatifs seuls micro et macrodosés

Les progestatifs appartiennent à différentes classes (19 norstéroïdes, norpregnanes et 17 OH-progesterone), les dosages et les durées d'administration sont variables :

- voie orale :
 - administration continue pour les **micropilules**,
 - administration discontinue du 5^{ème} au 25^{ème} jour d'un cycle artificiel pour les **pilules macrodosées** (n'ont pas l'AMM pour la contraception)
- voie injectable intramusculaire, une injection IM toutes les 8 à 12 semaines
- voie sous-cutanée : implant, durée = 3 ans

L'effet antigonadotrope avec suppression du pic ovulatoire de LH et de (FSH) et blocage de l'ovulation est obtenu avec les progestatifs macrodosés par voie orale, la voie intramusculaire et sous-cutanée. Les progestatifs agissent aussi directement sur l'endomètre en provoquant une atrophie et sur la glaire en la rendant moins perméable à l'ascension des spermatozoïdes.

Les micropilules agissent principalement à un niveau périphérique (endomètre et glaire cervicale) mais peuvent néanmoins bloquer partiellement le pic de LH avec un risque hyperestrogénie à l'origine de mastodynies, kystes folliculaires ovariens.

Critère d'efficacité des contraceptifs hormonaux

l'indice de Pearl (IP) est le rapport du nombre de grossesses sur le nombre de mois (cycles) exposés. Il est exprimé en % années-femmes soit le % de grossesses survenues pour 100 femmes suivies pendant 12 mois.

Plus l'indice de Pearl est proche de zéro, plus la méthode contraceptive est efficace

Les pilules EP combinées ont un IP = 0 à 0,4 %, les micropilules ont un IP = 1 % (0,9-3 %).

A titre indicatif, les spermicides ont un IP de 5-30 %, les préservatifs ont un IP de 0-20 %.

Effets des estrogènes et des progestatifs sur le métabolisme glucidique, lipidique, l'hémostase et la pression artérielle

Métabolisme glucidique

Les estrogènes de synthèse augmentent la glycémie (mécanismes probables : insulino-résistance, ↑ STH...), effet lié à la dose. Aux doses contenues dans les pilules combinées, l'effet est inconstant.

Les progestatifs de première et deuxième générations augmentent la glycémie, effet inconstant pour les P de troisième génération. La dose joue un rôle puisque les progestatifs microdosés en continu ne modifient pas le glycémie.

Les résultats des études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque de diabète sous pilule estroprogestative.

Métabolisme lipidique

Les E de synthèse ↑ les triglycérides et le HDLch, ↓ le LDLch et de la Lp (a) (rôle de la dose). *Mécanisme probable* : effet hépatique direct.

Les P de première et deuxième générations ont des effets inverses « en miroir » de type androgène (↓ VLDL et HDLch)

Les P de troisième génération non androgéniques ont peu ou pas d'effets.

Facteurs de la coagulation

Les E de synthèse ↑ la synthèse du fibrinogène, des facteurs VII, IX, X, et ↓ la synthèse de l'antithrombine III et de la protéine S inhibiteurs de la coagulation, effets « thrombogènes ».

Les P ont peu ou pas d'effets.

Pression artérielle

Les E de synthèse et les progestatifs de première et deuxième générations ↑ la synthèse de l'angiotensine et la pression artérielle (élévation discrète ≤ 10 mm Hg et réversible à l'arrêt). Les P microdosés en continu ne modifient pas la pression artérielle.

Autres effets

acné (effet androgénique des P)

De ces différentes propriétés vont découler des effets indésirables, des précautions d'emploi voire des contre indications ainsi que des modalités de surveillance de la contraception.

Effets indésirables des contraceptifs estroprogestatifs (EP)

— Les risques liés à l'**oubli**, aux **interactions médicamenteuses** (médicaments inducteurs enzymatiques) sont la diminution de l'efficacité (grossesse non programmée) et les métrorragies.

— **Accidents thromboemboliques veineux** (thrombophlébites superficielles et profondes) ↑ de 2 à 3 du risque (en tenant compte du fait que le risque absolu est bas chez les femmes sans facteurs de risque thromboembolique [TE]). En raison de ce risque, il est conseillé d'arrêter la contraception hormonale un mois avant une intervention chirurgicale et les facteurs de risque thromboembolique doivent être évalués avant la prescription.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence un ↑ du risque thromboembolique veineux (× 1,5 à 2) pour les associations EP contenant un progestatif de 3^{ème} génération par rapport aux associations EP contenant des progestatifs de 2^{ème} génération.

— **Accidents vasculaires cérébraux**

— ↑ (× 1 à 3) accidents vasculaires cérébraux ischémiques

— peu ou pas d'↑ des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques

Des études épidémiologiques rétrospectives n'ont pas mis en évidence de différence pour les différentes « générations » de progestatifs à dosage équivalent d'estrogène pour le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique.

Prendre en compte le rôle du tabagisme, du poids, de l'HTA associés.

— **Accidents coronaires**

Les études indiquent une probable ↑ des infarctus du myocarde mortels et non mortels, la prise en compte des facteurs de risque associés tels que l'obésité, le tabac prend toute son importance. Les pilules EP minidosées et celles contenant les P de 3^{ème} génération induiraient un risque comparable (peut-être plus bas).

— **Risque cancérogène (cellulaire)** : est-ce que le risque de survenue des cancers gynécologiques est augmenté par la contraception hormonale ?

— Cancer du col et dysplasies cervicales, le risque de dysplasies est augmenté (l'âge

d'apparition est avancé ?). La surveillance par FCV permet un dépistage et le traitement de lésions précancéreuses. La contraception orale joue un rôle de co-facteur en particulier chez les femmes ayant une infection cervicale à papilloma-virus humain.

- Cancer de l'endomètre : pas d'↑ du risque (protection ?)
- Cancer de l'ovaire : les études anciennes sont en faveur d'une ↓ du risque mais des travaux récents suggèrent peut-être une ↑ du risque
- Cancer du sein :
 - 1986 pas d'↑ du risque (cas-contrôle)
 - 1996 ↑ 1,07 à 1,24 (méta analyse de 54 études épidémiologiques)
 - 2002 pas d'↑ du risque (cas-contrôle)
- **Autres** : spotting, mastodynies, nausées, céphalées, prise de poids aménorrhée post-pilule
 - ↑ ou = des infections génitales basses (trichomonas, candida albicans) selon les études
 - ↓ (50 %) des infections génitales hautes
 - ↑ ou = infections urinaires selon les études, risque presque inexistant en pratique
 - ictères chez des femmes prédisposées
 - exceptionnellement tumeurs hépatiques
 - ↑ probable du risque de grossesse extra-utérine avec les micropilules

Contre-indications des contraceptifs estroprogestatifs

ATCD thrombo-emboliques (artériels et veineux), ATCD vasculaires cérébraux
 ATCD oculaires d'origine vasculaire, Hypertension artérielle, Cardiopathie décompensée ou avec arythmie, Coronaropathies, Hyperlipidémies, Cancers du sein, utérus, col (?), Hépatite cholestatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse antérieure, Tumeurs hypophysaires

Contre- indications/précautions d'emploi des contraceptifs progestatifs

Hépatite cholestatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse antérieure
 Cancers du sein, de l'endomètre
 Antécédents de grossesse extra-utérine, de salpingite

Critères de choix d'un contraceptif oral (normo/mini, mon/bi/triphasique, EP ou P seul ?)

Le choix tient compte de l'âge, des antécédents personnels (et familiaux), des **facteurs de risque cardio-vasculaire**¹, d'une pathologie actuelle, du risque d'oubli (et de ses conséquences), d'éventuelles prises médicamenteuses, du remboursement par la SS.

Pour les pilules combinées : il n'existe pas de consensus sur un « premier choix » optimal. A l'heure actuelle, le choix se porte en première intention sur les pilules EP minidosées (EE ≤ 40 mcg) monophasiques.

Les pilules EP contenant un progestatif de 3^{ème} génération peuvent être prescrites en seconde intention si apparition d'effets indésirables et en l'absence de facteur de risque de thrombose veineuse.

Les pilules EP bi et tri-phasiques peuvent être prescrites en seconde intention en cas de

1. Facteurs de risque cardio-vasculaire : tabac, HTA, diabète, hyperlipidémie...

mauvaise tolérance endométriale (saignements intermenstruels).

Les pilules progestatives macrodosées en discontinu et les micropilules en continu sont prescrites quand il existe une ou des contre-indications aux estrogènes.

Mise en route d'une contraception EP/P

1ère prescription : 1 cp le premier jour des règles, 1 cp/j pendant 21-22 jours consécutifs, arrêt 7 (6) jours.

Relais : plaquette de 21 reprendre après 7 jours ; plaquette de 22 reprendre après 6 jours ; plaquette de 28 reprendre sans interruption.

Oubli

si oubli \leq 12 h : prise du comprimé en retard et continuer la plaquette en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle ;

si oubli \geq 12 h : prise du comprimé en retard et poursuivre jusqu'à la fin de la plaquette en associant une contraception locale y compris pendant la période des règles.

Surveillance d'une contraception par EP

clinique (symptômes, poids, PA, seins, TP), biologiques (glycémie à jeun et post prandiale, cholestérol total et fractions), cellulaire (FCV).

Surveillance d'une contraception par P

clinique et cellulaire identique, biologique : pas de surveillance sauf cas particuliers.

« Contraception » post-coïtale = « contraception » d'urgence, d'exception

2 possibilités :

— **E+P** dans les 72 heures après un rapport non protégé soit 2 cps de Stédiril[®] 2 fois à 12 h d'intervalle, soit Tétragynon[®]

— **P** seul dans les 72 heures après un rapport non protégé, Norlevo (750 μ g \times 2, h12), non soumis à prescription médicale.

Effets indésirables : nausées, vomissements, échec (β hCG), saignements.

Chapitre 18

Pharmacologie des anti-viraux

Se reporter au chapitre 21 page 341 pour les antirétroviraux

18.1 Introduction : méthodes d'étude pré-clinique des antiviraux

- *In vitro* : concentration inhibitrice 50 (CI50) = concentration réduisant de 50 % la production virale en culture de cellules.
Permet de déterminer la sensibilité (S/R) d'une souche
- *In vivo* : effet sur animal de laboratoire
Ne présume pas nécessairement de l'effet chez l'Homme !

18.2 Virus herpès (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8...)

18.2.1 Acyclovir et valacyclovir

VCV = pro-drug (L-valine ester ACV)

Mode d'action

Analogue nucléosidique (guanosine - hydroxyle)
Inhibition compétitive de l'ADN polymérase
Blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN viral

Activation : 3 phosphorylations par thymidine kinases (TK) : 1. TK virale (HSV, VZV et EBV) ; 2 et 3. TK cellulaire

→ Effet spécifique virus

→ Faible toxicité pour les cellules hôtes

Activité antivirale

| Virus | CI50 |
|-----------|----------------|
| HSV-1 | 0,02-0,9 µg/ml |
| HSV-2 | 0,03-2,2 µg/ml |
| VZV/EBV | 0,8-4,0 µg/ml |
| CMV/HHV-6 | > 20 µg/ml |

Résistance

Sujets immunodéprimés, TT prolongés, sous-dosés +++

→ Traitement VZV immunodéprimé : voie IV

— HSV : 3 mécanismes ≠ (Mutations ponctuelles - insertion ou délétion de base)

1. Production TK virale nulle ou diminuée +++
2. Modification ADN polymérase
3. Diminution de la spécificité de substrat TK/ACV

— VZV :

Diminution de la spécificité de substrat TK/ACV plus fréquent

Pharmacocinétique

— Biodisponibilité orale ACV basse (10 %), mauvaise absorption digestive

— VCV : biodisponibilité orale ACV 50 % +++

— VCV transformé très rapidement et complètement en ACV

— Demi-vie d'élimination plasmatique : 2,5 h

— Demi-vie d'élimination intracellulaire (TP) : 1 h

— Tmax : 2 h

— Métabolisme : 15 %

— Elimination rénale sous forme inchangée : 60-90 %

Effets indésirables

Rares

— Dose élevée, voie IV, si IR et hydratation insuffisante :
cristallisation intra-tubules rénaux (IR réversible)

— Concentrations plasmatiques élevées :
toxicité neurologique (délire, tremblements, coma)
retardée 2 à 4 j/pic sérique

- Grossesse : données rassurantes, mais non définitivement établies. Donc prudence.

Indications actuelles

- Herpès (général++)
- Zona (VZV)
- CMV

18.2.2 Penciclovir et Famciclovir

(FCV = pro-drug du PCV)

Mode d'action

Identique à l'ACV (forme TP, TK virale) sauf

- inhibition plus faible de l'ADN polymérase virale (100×)
- stabilité plus grande

Activité anti-virale

Spectre identique ACV : HSV-1, HSV-2, VZV, EBV

Résistance croisée in vitro avec ACV

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale PCV : 5 %, après FCV : 65 à 77 %
- Demi-vie élimination plasmatique : 2 h
- Demi-vie élimination intracellulaire (TP) : 7-20 h +++
- Métabolisme : 10 %
- Élimination rénale : 90 %

Effets indésirables

Bonne tolérance, mais manque de recul+++

18.2.3 Ganciclovir (DHPG) et valgancyclovir

Analogue nucléosidique (guanosine)

Structure très proche de l'ACV (+ C avec groupe hydroxyl en 3')

Mode d'action

Ralentissement de l'élongation de la chaîne d'ADN viral

Actif sous forme triphosphate

- HSV, VZV, EBV : 1^{ère} phosphorylation par TK virale
- CMV : 1^{ère} phosphoryl par UL97 (phospho-transférase virale)

Activité anti-virale

Actif sur tous les herpès virus

100 × plus actif sur le CMV que l'ACV (IC₅₀ = 3-5,9 µmol/l)

Toxicité sur cellules de mammifères : 40 à 240 $\mu\text{mol/l}$ (moëlle)

Résistance

CMV : Mutation gène UL97 ou ADN polymérase virale

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale < 10 %, VGCV $\times 10$
- Demi-vie d'élimination plasmatique 2 à 4 h
- Demi-vie d'élimination intracellulaire > 24 h
- Elimination rénale > 90 % (dosage IR)-métabolisme négligeable

Effets indésirables

Plus fréquents chez les immunodéprimés (SIDA)

- Myélotoxicité+++ dose dépendante, réversible après l'arrêt
Neutropénie (16 % des cas)-arrêt 1 fois /5
Thrombopénies, anémies
additif avec AZT
Surveillance hématologique, CI si PNN < 500/mm³
- Effets neurologiques (arrêt dans 5 % des cas)
rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, paresthésies
- Effets digestifs
nausées ; perturbations bilan hépatique

18.2.4 Foscarnet

Analogue de pyrophosphate

Mode d'action

Inhibition ADN polymérase virale (site de liaison du pyrophosphate)

Pas de phosphorylation préalable

Activité anti-virale

- Tous les herpes virus (y compris les HSV/VZV déficients en TK, donc ACV résistants)
- HIV, HBV

Utilisation en pratique : CMV

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale : 12-22 %
- Décroissance plasmatique : 2 phases
 - $t_{1/2}$ (1) : 3 à 6 h
 - $t_{1/2}$ (2) : 88 h
- Cmax et Cmin identiques après
 - perfusion continue

— 2 ou 3 perfusions/24 h

Mais grande variabilité inter-et intra-individuelle ++
(Fixation osseuse avec relargage \pm long)

— Elimination rénale > 80 %

Effets indésirables

— Insuffisance rénale fréquente

Arrêt du traitement chez 3 à 14 % des SIDA, 28 % des greffés de moelle, parfois hémodialyse

Moins fréquente/grave si administration en 2 ou 3 perf

Nécrose tubulaire aiguë ou néphrite tub interstitielle

Prévention par hyperhydratation, réversible à l'arrêt

— Toxicité hématologique

Anémie modérée (20 à 50 % des SIDA)

Rarement thrombopénie, neutropénie

— Hypocalcémie fréquente (rarement symptomatique)

Dosage fraction ionisée Ca circulant

— Ulcérations muqueuses (génétales chez l'homme, rare femme)

Toxicité locale : toilette soigneuse

— Troubles digestifs

18.2.5 Cidofovir

Analogue de la cytidine

Inhibition synthèse ADN viral par inhibition de l'ADN polymérase virale

Activation

par diphosphorylation (enzyme cellulaire)

Activité

sur CMV, HSV souches résistantes autres molécules

Utilisation IV

Pharmacocinétique

élimination rénale 100 %, 1/2 vie d'élimination 2.2h en association avec probénécide (réduction excrétion tubulaire, prévention toxicité rénale)

Effets indésirables

Rein (IR, protéinurie), neutropénie, fièvre, éruption cutanée...

18.3 Virus des hépatites B et C

18.3.1 Ribavirine

Analogue nucléosidique guanosine

Activation

par triphosphorylation, mécanisme d'action inconnu

Activité

sur HCV (association avec Interféron alpha-2b)

Pharmacocinétique

Biodisponibilité absolue 45-65 % (effet 1^{er} passage hépatique)

Élimination lente +++ (1/2 vie 300 heures)

Métabolisme important, excrétion rénale

Effets indésirables

nombreux organes (+ interféron)

18.3.2 Interféron alpha-2b

Cf cours spécifique

18.3.3 Lamivudine

Analogue cytidine

Activation

sous forme triphosphorylée

Activité

sur HIV et **HBV**

Pharmacocinétique

biodisponibilité 80-85 %, élimination rénale, pas de métabolisme, 1/2 vie 5-7 heures

Effets indésirables

HBV état général, biologie (CPK, BH)

18.4 Virus de la grippe

18.4.1 Amantadine (rimantadine)

Activité sur virus influenzae type A (Mécanisme ?)

Utilisé en prophylaxie, dans les collectivités chez les sujets à risque, en complément de la vaccination

Utilisé dans la maladie de Parkinson (libération dopamine striatum)

Effets indésirables : neuro-psy, digestifs...

18.4.2 Zanamivir

Inhibiteur neuraminidase (enzyme de surface du virus)

→ Diminution de la réplication virale

→ Diminution symptômes et durée, contagiosité

Poudre à inhaler

Tolérance : effets locaux, réactions allergiques

Chapitre 19

Antibactériens

19.1 Introduction

19.1.1 Un peu de vocabulaire

Il est habituel d'employer le mot **antibiotiques**, pour parler des médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes.

Ce faisant, on élargit d'un côté et on restreint de l'autre le sens de « antibiotique », qui signifie étymologiquement « anti-vie », et qui a été utilisé au départ pour les seules substances produites par des micro organismes. Actuellement, de nombreux antibactériens sont produits par synthèse. On sait aussi que les micro organismes produisent non seulement des antibactériens, mais aussi des substances anticancéreuses, d'où l'emploi possible de la locution « antibiotique antimitotique ».

L'objectif est de guérir le malade infecté, sans rechutes ultérieures.

19.1.2 Les différentes familles d'antibactériens

Les antibiotiques sont divisés en familles (voir tableau) ; le classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les bêta-lactamines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les fluoroquinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les antistaphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion de moment d'apparition : ex : cephalosporine de 1^e, de 2^e, etc. génération

Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques, et les effets indésirables assez voisins. D'où l'intérêt de savoir toujours situer un antibiotique dans sa classe (ce qui est facile avec un Vidal), même si les différentes molécules d'une classe peuvent parfois être très différents en terme de devenir dans l'organisme.

Tableau 1 Classification des antibactériens

| Interfèrent avec : | Cl. chimique | « date » | Spectre | Exemple |
|--|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | quelques D.C.I. |
| Synthèse des folates | sulf-amides | | | sulfa méthoxazole |
| | | | | |
| Synthèse d'éléments de parois bactériennes | pénicilline G (inj) et V (orale) | (les plus anciennes) | | |
| | pénicillines M | | résistantes à la pénicillinase | oracilline cloxacilline |
| | pénicilline A | | | ampicilline amoxicilline |
| | péni spectre Gram | | antipyocyanique | carbenicilline |
| | céphalosporines | de 1 ^{ère} génération | | cef alexine |
| | | de 2 ^{ème} génération | | cef ixime |
| | | de 3 ^{ème} génération | (à l'hôpital) | cef - |
| | | | | moxalactam |
| | | | | |
| | en association à un inhibiteur des béta-lactamase | | | amoxicilline avec acide clavulanique |
| Synthèse de protéines bactériennes (§3) | | | | |
| | macrolides | | | érythromycine josamycine |
| | lincosamides | | | lincomycine |
| | | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------|---|
| | aminoglycosides syn : aminosides | | | gentamycine amikacine |
| | tétracyclines | | | doxy cycline |
| | chloramphénicol | | | |
| Inhibiteurs de la topoisomérase II | | | | |
| | fluoroquino- lones | | | pé floxacine o floxacine |
| Divers | glycopeptides | | | vancomycine teicoplanine |
| | | | Antituberculeux classiques | isoniazide éthambutol rifampicine pyrazinamide |

19.2 Condition d'une efficacité

Pour que l'antibiotique choisi puisse être actif sur le /les germe(s) à l'origine de l'infection, il faut :

- qu'il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur CE germe
- qu'il parvienne là où est ce germe, à des concentrations suffisamment élevées de sa forme active,
- jusqu'au site intime d'action au niveau du germe,
- et qu'il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de le détruire (bactéricidie) soit d'en arrêter la multiplication (bactériostatisme).

Notons que l'objectif habituel de l'antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les germes restants. Cependant, si celui-ci est altéré, ou si l'infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l'antibiotique les détruise.

Il faut aussi, bien entendu, que dans les conditions d'administration qui permettent d'obtenir l'effet

anti-bactérien, l'antibiotique n'induit pas des effets indésirables inacceptables (toxiques) à d'autres niveaux.

19.3 Comment un antibiotique peut-il agir sur les bactéries

L'action idéale d'un antibiotique sur les bactéries passe par le biais de structures spécifiques à celles-ci. Dans cette hypothèse, l'effet recherché n'aura pas de contre-partie gênante sur l'Homme. Selon les principes actifs, le site intime de cette action peut être une membrane bactérienne, certains ribosomes ce qui conduit à l'inhibition de nombreuses synthèses, ou des enzymes. Le mécanisme d'action déterminera le « spectre d'action » de cet antibiotique, c'est à dire les types de germes sur lesquels cet antibiotique est susceptible d'agir (voir enseignement de bactériologie).

Un exemple : le radical bêta-lactame des bêta-lactamines est un analogue stérique de la terminaison de précurseurs du peptidoglycan, et inhibe l'assemblage de ce dernier. Le *peptidoglycan* est un constituant des membranes de nombreuses bactéries, nécessaire à leur rigidité, mais pas à celle de toutes les bactéries ; de ce fait, les bêta-lactamines peuvent être actives sur certains germes et pas sur d'autres. Comme le peptidoglycan n'est pas un constituant des cellules humaines, cette action des bêta-lactamines n'a pas de contrepartie indésirable pour l'Homme.

Le spectre d'un antibiotique évolue dans le temps et l'espace, c'est à dire par exemple que les souches d'une bactérie rencontrées à l'hôpital initialement toutes sensibles à des bêta-lactamines peuvent devenir résistantes (voir section 19.5.2) à l'hôpital à Paris, mais au même moment, les souches rencontrées en ville ou dans une région moins consommatrice d'antibiotiques peuvent rester sensibles.

19.4 Parvenir au site d'action

Pour éradiquer une infection, l'antibiotique doit **parvenir à son site d'action**, c'est-à-dire atteindre les germes situés dans une structure donnée d'un organe, dans une cellule ou dans des liquides extra / peri-cellulaires, à des **concentrations** adéquates, et cela, pendant le **temps** nécessaire. Ce passage du lieu d'administration jusqu'au site(s) d'action se fait en différentes phases.

19.4.1 L'absorption

Elle doit permettre le passage du médicament du site d'administration vers la circulation générale, pour que l'antibiotique puisse ensuite parvenir au site de l'infection.

Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides).

Pour d'autres classes, l'absorption est nulle (aminosides, polypeptides), et la voie injectable est nécessaire pour obtenir un effet systémique. Enfin, dans certaines classes d'antibiotiques (bêta-lacta-

mines), certaines molécules sont bien absorbées, ce qui permet l'administration orale alors que d'autres devront être injectées.

Pour les antibiotiques administrés par voie orale, il peut exister des interactions gênantes : ainsi, l'absorption des tétracyclines est très diminuée par l'ingestion concomitante de sels d'aluminium, de fer ou de calcium. L'absorption peut aussi être modifiée (en plus ou en moins) lorsqu'il existe chez un malade une pathologie du tube digestif.

19.4.2 La distribution

L'antibiotique parvient au site de l'infection plus ou moins bien : certains organes sont mieux irrigués que d'autres ; le site même de l'infection peut être mal irrigué (amas fibrino-leucocytaire de végétations valvulaires cardiaques, abcès entouré d'une coque).

Les germes peuvent être situés dans le sang ou dans les espaces extracellulaires, ou à l'intérieur de cellules qui les ont phagocytés.

Lorsque le passage de l'antibiotique du sang vers un site d'infection se fait par diffusion passive, il se fera d'autant mieux que le gradient des concentrations (de la forme libre, seule diffusible) entre le plasma et les tissus sera important. Dans ce but, on peut même chercher un mode d'administration qui procure des concentrations les plus élevés possibles (des pics), avec pour limite la toxicité propre éventuelle de l'antibiotique. La pénétration dans le système nerveux, l'œil et la prostate sont dépendants d'un transport actif.

Si les bactéries se développent à l'intérieur de cellules, il faudra que les antibiotiques puissent y parvenir, sous une forme active ; un pH intra cellulaire plus ou moins acide ou basique modifie la vitesse de traversée des membranes des molécules, plus ou moins ionisées (cf. le chapitre pharmacocinétique). Les quinolones, la rifampicine, l'isoniazide, l'association sulfaméthoxazole - triméthoprime pénètrent particulièrement bien.

L'administration d'une molécule à une dose et à un rythme donné peut donc être efficace sur une infection causée par un germe donné si elle est située dans un organe, et pas efficace si elle est située dans un autre. Le tube digestif, les méninges, la prostate, l'os ou les cavités urinaires par exemple posent des problèmes d'accès très différents.

19.4.3 Les transformations

Comme tout les médicaments, les antibiotiques peuvent subir des transformations, en métabolites, actifs ou non sur les bactéries, toxiques ou non (c'est à dire induisant des effets indésirables).

Un exemple : l'isoniazide (INH), à l'origine de la pharmacogénétique.

Cet antituberculeux est acétylé en acétyl-isoniazide, molécule qui se scinde en monoacétylhydrazine et en d'autres substances. La vitesse d'acétylation est en partie déterminée génétiquement, mais une coprescription d'inducteur enzymatique (rifampicine) transforme tout le monde en acétyleur rapide.

A la dose de 5 mg/kg/jour, connaître le statut d'un malade vis à vis de l'acétylation n'est plus utile.

Cependant, on a observé que l'hépatotoxicité (1 % lorsque l'INH est utilisée seule) est plus fréquente en cas de coprescription avec la rifampicine, antituberculeux qui est inducteur enzymatique ; ceci laisse penser que cette toxicité est plutôt liée à un métabolite qu'à l'INH même.

19.4.4 La relation concentration-effet recherché

In vitro, cela paraît simple.

Vis à vis d'un germe qu'on a isolé, on peut déterminer pour un antibiotique des concentrations minimales inhibitrices (CMI), qui entraînent une bactériostase dans un délai défini, et des concentrations minimales bactéricides (CMB), qui entraînent une lyse quantitativement définie, dans un délai défini. Pour éradiquer un germe pathogène chez un malade, la bactériostase doit être complétée par l'action des leucocytes et du système immunitaire.

On a observé, pour certains antibiotiques, que si on enlève l'antibiotique du milieu de culture de certains germes, les bactéries ne reprennent leurs divisions cellulaires qu'après quelques heures : cette bactériopause particulière, appelée « *effet post-antibiotique* », pourrait être comprise comme la lente défixation de l'antibiotique de ses sites d'action (ribosome, enzymes etc.), l'antibiotique étant donc encore présent sur ces derniers, même si les concentrations dans le plasma sont minimales.

L'intensité et les modalités temporelles de l'effet bactéricide dépendent du couple antibiotique-germe :

- Très rapide et de plus en plus important, au fur et à mesure de l'augmentation des concentrations, et on parle alors de *concentration-dépendance*
- Plus lent, apparaissant à une concentration donnée, et **à partir de là**, augmentant avec le temps de contact, mais pas (ou peu) avec une augmentation ultérieure des concentrations : on parle alors de *temps-dépendance*.

In vivo, on a très longtemps tablé sur l'idée d'une simple concentration-dépendance de l'effet, et le mode d'administration a donc visé à produire des concentrations aussi élevées que la tolérance le permet, sans jamais laisser cette concentration au site d'action redescendre en dessous des CMI. La production de concentrations élevées même brèves étant éventuellement utilisée comme un moyen pour faciliter le transfert de l'antibiotique du plasma vers les sites où il a du mal à parvenir.

On sait maintenant (sur la base de modèles in vitro, de modèles animaux et enfin d'études comparatives chez l'homme), que pour certains antibiotiques (à effet temps-dépendant), il est plus important de maintenir des concentrations « suffisantes » sans interruption, que d'augmenter les concentrations en laissant des périodes où elles retombent. Mais pour d'autres classes (concentration-dépendantes), il faut des pics élevés ; et si sur un germe, un antibiotique a en plus un effet post-antibiotique, on peut se permettre de laisser les concentrations redescendre très bas, c'est à dire d'écarter les prises ou les administrations.

- Dans l'organisme, l'antibiotique est un outil (parmi d'autres) qui permet de lutter contre l'infection. Il peut agir, aussi par d'autres mécanismes, de façon à diminuer la virulence d'un germe, ou à favoriser l'action du système immunitaire.

19.4.5 Ce qui peut empêcher l'antibiotique de parvenir à son site d'action

- L'administration inadéquate ou le traitement mal suivi (très peu de malades -même s'ils sont médecins- prennent un traitement aux doses prescrites et pendant la durée prévue).
- Des vomissements ou des diarrhées
- La présence de structures qui gênent la pénétration jusqu'aux bactéries,
- Une chute tensionnelle, qui diminue les débits sanguins tissulaires et donc la distribution aux tissus.

19.4.6 Une inactivation reste possible

- avant administration, par un solvant inadapté, ou du fait d'une incompatibilité physico-chimique de deux médicaments dans une perfusion ou un catheter.
- par interaction pharmacocinétique ou par antagonisme d'effet.
- localement par les germes visés, qui font sortir ou inactivent le médicament présent, ou en deviennent capable (= résistance).

19.5 Les effets indésirables des antibiotiques

19.5.1 Au plan individuel

Toute la gamme des effets indésirables médicamenteux peut se voir, pour les antibiotiques.

- Pour la plupart, ils ont plusieurs effets *dose-dépendants* qu'on peut mettre en évidence chez l'animal. Ils peuvent être soit pharmacologique (les macrolides ont un effet « motiline-like », et augmentent le transit ; les aminosides ont un effet curarisant), soit toxiques (par exemple, les aminosides ont une toxicité rénale et cochléaire (organe de Corti), qui conditionnent en partie le mode d'administration. Ainsi, on sait que la toxicité rénale des aminosides est liée à leur concentration intracellulaire ; qu'ils pénètrent dans les cellules du cortex rénal par transport intracellulaire actif et saturable ; que ce passage est moindre avec un mode d'administration donnant des pics très élevés, suivis de périodes de concentrations basses, qu'avec une imprégnation permanente ; pour ce qui est de la toxicité cochléo-vestibulaire, il ne semble pas y avoir de différence selon les modalités d'administration. Notons que la toxicité cochléaire est cumulative, dans la mesure où les cellules cassées ne sont pas remplacées.
- Certains antibiotiques sont inhibiteurs (ex : macrolides), d'autres sont inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) et ils peuvent donc modifier l'effet d'autres médicaments présents dans l'organisme en même temps qu'eux.

- Des réactions de mécanisme *immuno-allergique*, non prévisibles par l'expérimentation animale, peuvent être induites ; certaines classes (bêta-lactamines, sulfamides) sont plus souvent que d'autres à l'origine de telles réactions ; le médicament, ou une partie de celui-ci, joue le rôle d'haptène. Si la structure chimique de cet haptène est commune à plusieurs molécules, et a été responsable d'une première réaction allergique, il peut se produire des allergies dites « *croisées* », lors de l'introduction de l'une des autres molécules de la même famille chez le sujet.

En terme de prévention, *l'interrogatoire* est essentiel pour éviter une réintroduction chez un sujet qui a fait une réaction immuno-allergique à un principe actif de la classe (mais il faudra parfois traduire ce que le sujet en dit, allergie n'ayant pas le même sens pour un médecin et pour le public), puisqu'une réintroduction peut induire un effet plus grave que la fois précédente.

Les manifestations possibles d'une réaction immuno-allergique humorale ou cellulaire médicamenteuse sont multiples, précoces ou plus tardives, et vont de la réaction anaphylactique à une atteinte cytotoxique de n'importe quel organe ou système.

- Fièvre : les antibiotiques, comme d'autres médicaments, peuvent parfois induire des fièvres, dont le mécanisme est souvent immuno-allergique (bêta-lactamines +), en général rythmées par les prises. C'est très gênant pour un antibiotique, dont on suit souvent l'efficacité sur ... la température !
- Certains antibiotiques se présentent sous forme de sels de *sodium*, et représentent un apport de sel qui doit être pris en compte chez certains malades.
- Enfin, il peut exister des effets indésirables, résultant de l'efficacité sur les germes : soit liés à la libération de substances variées par les bactéries tuées, soit une colonisation d'un organe par un germe sélectionné : c'est le cas de la colite pseudo-membraneuse due au *Clostridium difficile*, induite par de nombreux antibiotiques.

Les effets indésirables des principaux antibiotiques

| Classe | Déséquilibre flore | Effets toxiques | Divers | Effets immuno-allergiques | Voie d'élimination principale |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | | | apport sodé de certains sels | tous les méds parfois | |
| Sulfamides | | | Interactions | +++ | ça dépend |
| Bêta-lactamines | | convulsions chez IR | | | rein |
| — Gou V | colite pseudo-membraneuse | | Eruption si MNI ou allopurinol | +++ | |
| — M | | | | +++ | |
| — A | | | | +++ | |
| — spectre Gram-céphalosporines | | | | ++ | |
| — moxalactam | | coagulation | | ++ | |

Antibactériens

| | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|--|---|--|---|
| Macrolides | | digestifs | Interactions : inhibiteur enzymatique antihistaminiques ergot de siegle autres | | hépat. |
| Lincosamides | colite pseudo-membraneuse | | | | |
| Tétracyclines - doxycycline | | coloration des dents photosensibilisation | hypertension intra-cranienne ulcérations de l'oesophage | | |
| Aminosides (mg/kg) | | — rein — cochlée vestib, cumulative, irréversible. surveiller les taux résiduels. | | | rein ajuster posologie en fonction de la clairance de la créatinine |
| Glycopeptides | | rein | | | rein |
| Fluoroquinolones | | tr. neuro-psy | Photosensibilisation Tendinites | | |

Antituberculeux classiques

Effets indésirables

| | Effets toxiques | divers | Effets immuno-allergiques | VOIE d'élimination principale |
|---------------------------|--|-----------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Isoniazide (mg/kg) | SNC (déficit B6) polynévrite hépatites | I : inhibiteur enzymatiques | éruptions | FOIE (acétylation rapide ou lente) |
| éthambutol | Névrite optique (surveiller) | | | REIN |

| | | | | |
|------------------------------|---------------|---------------------------------------|--|------|
| rifampicine | | I : inducteur enzymatique (pilule...) | Trombopénies insuff. rénale synd. ps grippal | FOIE |
| pyrazinamide | hépatites | Inhibe élimin. ac. urique | | REIN |
| Streptomycine (mg/kg) | Cochlée, rein | | | REIN |

19.5.2 Au plan collectif : l'émergence de résistances

Plusieurs phénomènes peuvent en être l'origine :

- la sélection de mutants résistants (existant au départ)
- la mutation chromosomique
- l'acquisition de nouveaux gènes par le biais de plasmides, qui confèrent de multiples résistances à des bactéries ;

Cela peut aboutir à :

- une modification du site d'action de l'antibiotique,
- une modification des membranes que l'antibiotique doit traverser, ou dans lesquelles il doit rester un temps suffisant pour être à bonne concentration à son site d'action,
- une production d'enzyme(s) inactivant l'antibiotique.

Là où l'usage des antibiotiques est très (trop ?) répandu, on met plus souvent en évidence des germes résistants aux antibiotiques utilisés.

D'où, l'importance de s'assurer *avant* d'utiliser un antibactérien, qu'on va traiter une infection bactérienne, sur laquelle l'antibiotique ait de bonnes chances d'être efficace, par exemple lorsque c'est possible, en s'assurant de la présence d'une bactérie par prélèvements bactériologiques, et en l'identifiant, et, s'il s'agit d'une infection grave, de tester sa sensibilité aux divers antibiotiques (antibiogramme).

D'où aussi peut-être, l'intérêt d'arrêter globalement d'utiliser certains antibiotiques dans certains contextes, pour qu'ils retrouvent une meilleure efficacité.

19.6 Modalités d'administration

Non seulement il faut choisir un antibiotique qui aie de fortes chances d'être actif sur le germe (observé ou supposé),

Non seulement il faut qu'il puisse diffuser jusque là où est le germe,

Mais encore il va falloir trouver un mode d'administration pragmatique, qui donne la meilleure efficacité, pour un risque « acceptable ».

En effet, l'efficacité et les risques d'une dose quotidienne donnée vont souvent différer, selon (à l'extrême) qu'on la perfuse sur 24 h ou qu'on l'injecte directement dans la même veine en bolus

ou en perfusion courte.

En s'appuyant sur les données pharmacocinétiques et les modèles animaux, et le bon sens (on ne s'intéresserait pas à une modalité théorique idéale qui proposerait une prise toutes les 150 mn...) on peut proposer des modes d'administration chez l'Homme, susceptibles d'avoir un bon rapport bénéfice / risque, qu'on teste dans le cadre d'essais cliniques comparatifs.

De même, la *durée* nécessaire pour le traitement ne doit pas être choisie au hasard ; ce sont aussi les essais cliniques comparatifs qui, après comparaison de durées différentes, déterminent la durée qui a, dans une indication donnée, *en moyenne*, le meilleur rapport efficacité-effets indésirables. C'est grâce à de tels essais que la durée du traitement d'une première infection urinaire basse de la femme est passé de 8 j, à des traitements en une seule prise, dits « minute ». Mais de nombreuses comparaisons restent à faire.

19.7 Comment mener un traitement antibiotique ?

19.7.1 Choisir la(les) bonne(s) molécule(s)

Le préalable est un **diagnostic clinique** : il cherche à situer les germes, à évaluer la gravité de l'infection et l'état du malade. Si le **germe** est accessible, avant toute prise d'antibiotique, on va faire des prélèvements pour **l'identifier** et **tester in vitro sa sensibilité** à divers antibiotiques.

Des études épidémiologiques (ou un consensus, lorsqu'elles ne sont pas faites) permettent souvent, à partir du site, de dire quel germe a le plus de chances d'être en cause, lequel en second etc. Et on peut alors, avec ce **raisonnement probabiliste**, chercher quel antibiotique est le plus régulièrement efficace sur les germes qui ont le plus de chances d'être en cause.

S'il n'y a pas d'urgence vitale, et si on a le choix entre plusieurs antibiotiques, le choix d'un antibiotique à spectre large est illogique, car il suscite (plus qu'un antibiotique à *spectre étroit*) la survenue de résistances.

S'il s'agit d'une infection grave, ou qui peut le devenir, en attendant que le germe réel soit identifié, s'il peut l'être on cherche à utiliser un antibiotique bactéricide, à spectre plus large, ou une association d'antibiotiques synergiques, pour être le plus rapidement efficace et « couvrir » les différentes hypothèses de germes possiblement en cause. Pour qu'une association soit réellement synergique, qu'elle le soit in vitro est largement insuffisant, car il faut que les antibiotiques parviennent *tous deux* à concentration adéquate au site(s) de l'infection. L'observation du résultat clinique primera toujours.

Dans tous les ouvrages de thérapeutique, dans beaucoup de formulaires hospitaliers, de journaux médicaux, on trouve des tableaux (évolutifs) indiquant quels sont, à un moment donné et dans un contexte donné, les germes qui sont le plus souvent à l'origine de la pathologie infectieuse diagnostiquée, d'autres tableaux donnant, pour chaque germe, le médicament de 1^{er} choix, de 2^e choix etc sur la base des études existantes ou de l'avis ressortant de conférences de consensus. C'est parfois

(mais rarement) une bi ou trithérapie qui est proposée comme premier choix, essentiellement pour les infections qui vont nécessiter des traitements longs (tuberculose, SIDA), afin qu'un germe qui serait ou deviendrait résistant à l'un des antibiotiques soit éradiqué par le second ou par le 3^e.

19.7.2 En fonction des caractéristiques particulières du malade

L'état clinique du malade peut infléchir un choix :

1. soit parce que l'infection met la vie en danger, et qu'il faut à tout prix agir vite et de façon aussi radicale que possible,
2. soit parce que ses défenses sont très diminuées, et qu'il faut un/des traitement(s) bactéricide(s) : sujet ayant une neutropénie, sujet immunodéprimé
3. soit parce qu'il a déjà reçu cet antibiotique et a présenté une réaction d'origine immuno-allergique très vraisemblablement liée à cet antibiotique (et que la réintroduction pourrait entraîner une réaction plus grave)
4. soit parce que certains effets du médicament seraient anormalement gênants chez lui :
 - toxicité rénale chez un sujet dont la fonction rénale est déjà altérée (aminosides, vancomycine, polypeptidiques)
 - toxicité vestibulaire chez une personne âgée (aminosides)
 - déficit enzymatique, par exemple déficit en G6PD, entraînant une hémolyse (sulfamides)
 - tendinite pour un sportif de haut niveau (quinolones)
 - effet photosensibilisant de certaines tetracyclines ou quinolones en cas d'exposition au soleil inévitable.
5. soit parce qu'on peut prévoir que le devenir du médicament dans l'organisme chez ce sujet ne sera pas celui qu'on a observé chez des volontaires sains (parfois le seul connu) :
 - insuffisants rénaux, personnes âgées (aminosides, glycopeptides, fosfomycine, certaines céphalosporines ou quinolones qui vont s'accumuler) chez qui la clairance de la créatinine doit toujours être évaluée ou estimée.
 - insuffisants hépatiques (risque de surdosage pour les macrolides ou lincosamides, le métronidazole)
 - sujets avec des troubles digestifs importants avec le risque de sous ou de surdosage
 - sujets obèses (la diffusion de certains antibiotiques (ex : aminosides) ne se faisant pas dans la graisse, leur posologie devra être calculée non seulement en mg/kg, mais en mg/kg maigre.

19.7.3 Surveiller

19.7.3.1 L'efficacité

Par la clinique, et parfois par des prélèvements.

19.7.3.2 Les risques

Certains effets gênants peuvent être minimisés, dans leur gravité, par un arrêt dès qu'ils sont détectés. Cela implique de les connaître (on les trouve dans les dictionnaires de médicaments, mais les principaux ne se détachent pas toujours très bien, d'où l'intérêt de connaître les principaux, pour chaque classe d'antibiotiques, et de se donner les moyens de les détecter.

Particulièrement gênantes sont les toxicités au niveau des voies d'élimination, car elles conduisent à une accumulation de l'antibiotique. Toutes les toxicités dose-dépendantes se trouvent alors majorées, inclue celle, éventuelle, au niveau de cet organe d'élimination, tant que la posologie n'aura pas été ajustée.

19.7.3.3 Les concentrations de l'antibiotique (dosages)

Pour une dose donnée d'un médicament, on sait que les concentrations obtenues varient notamment en fonction de l'importance de divers compartiments de diffusion et des voies d'élimination de cet antibiotique.

Aussi, lorsqu'on veut être efficace très rapidement, ou vérifier qu'on est dans les meilleures conditions pour l'être, le dosage plasmatique apporte un élément important. De même, lorsqu'on sait que la marge thérapeutique d'un antibiotique est étroite (aminosides), les dosages peuvent représenter une aide, notamment pour des traitements prolongés.

Il n'est le plus souvent pas possible de doser le médicament à son/ses site(s) d'action, ni, a fortiori, de connaître l'évolution des concentrations au(x) site(s) d'action dans le temps.

C'est pourquoi on en utilise un reflet, l'évolution des *concentrations dans le plasma*.

Chez le malade, on cherche en général à connaître

- les concentrations les plus élevées atteintes, « le pic ». C'est difficile, car le pic ne survient pas exactement au même moment chez tout le monde ; on sait seulement que, en moyenne, c'est au Tmax [voir chapitre « Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments » page 63]),
 - les concentrations les plus basses, juste avant une nouvelle administration.
- Dans tous les cas, pour que le résultat puisse être interprété, il est impératif de noter quand le prélèvement a été fait par rapport aux administrations d'antibiotique(s), et quels sont tous les antibiotiques et autres médicaments pris.

19.7.4 Adapter

C'est l'objectif de toute surveillance. Si chez un sujet donné, les dosages montrent des concentrations exceptionnellement élevées, hors de la « fourchette thérapeutique », s'il s'agit d'un antibiotique à marge thérapeutique étroite, on pourra discuter une diminution de la posologie. A l'inverse, si chez un sujet donné, les dosages montrent des concentrations exceptionnellement basses, on pourra augmenter la posologie, non sans s'être préalablement assuré que le traitement a bien été pris / administré comme prévu (adhérence au traitement ?).

Si les fonctions d'éliminations s'altèrent pendant le traitement, les doses d'antibiotiques devront être adaptées, selon l'antibiotique, dans le sens d'une diminution.

Si un possible effet indésirable est observé, il faut analyser l'ensemble de la thérapeutique ; si on pense qu'il a de bonnes chances d'être lié à l'un des antibiotiques, selon la gravité de l'effet, celle de l'infection traitée et selon les alternatives thérapeutiques, on pourra être amené : à ne rien faire, modifier des doses (s'il ne s'agit pas d'un effet immuno-allergique), arrêter le traitement, et le remplacer.

Chapitre 20

Antinéoplasiques - immunomodulateurs

20.1 Résumé du chapitre

20.1.1 Chimiothérapie anticancéreuse

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par :

- Une prolifération incontrôlée
- Une perte de la capacité de différenciation tissulaire
- Une invasivité des tissus adjacents
- La capacité de métastaser

La plupart des antinéoplasiques sont anti-prolifératifs et affectent également les cellules normales en division. Leur toxicité, liée à cette propriété, inclue :

- Myelosuppression
- Troubles de la cicatrisation, Alopécie et Atteinte des muqueuses des voies digestives.
- Retard de croissance (enfants)
- Stérilité
- Teratogénicité

De plus, nombre d'entre eux sont émétisants.

20.1.2 Agents alkylants et produits apparentés

Les agents alkylants forment, *après métabolisation* et formation d'ions carbonium très réactifs, des *liaisons covalentes* avec les acides nucléiques.

La plupart de ces agents sont dit bi-alkylants, ie, possèdent deux fonctions alkyls leur permettant de réaliser un pont entre deux acides nucléiques. La formation de ces liaisons entraîne :

- Des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN
- Des substitutions de bases dans l'ADN
- Des excision de bases et des ruptures caténares de l'ADN.

Leur activité pharmacologique principale se manifeste durant la phase de synthèse de l'ADN. Leurs effets toxiques incluent : la myelosuppression, la stérilité et la leucémie non-lymphocytaire. Les principaux agents alkylants sont :

- Les moutardes azotés : eg, **cyclophosphamide** qui est métabolisé en moutarde phosphoramidé et acroléine ; le premier métabolite est l'agent alkylant bifonctionnel, le second est un métabolite toxique pour la vessie (effet toxique antagonisé par mesna). Produit donné par voie orale. Induit une myelosuppression touchant principalement le système lymphocytaire (immunosuppresseur).
- Les nitroso-urées : eg, **lomustine**, possèdent une activité sur les cellules qui ne sont pas en division ; passent la barrière hémato-encéphalique ; provoquent une myelosuppression dose-cumulative et retardée. Administration orale.

Cisplatine : provoque des ponts ADN intra-caténaire ; possède une faible myelotoxicité, mais il est sévèrement émétisant et peut être néphrotoxique. Voie intra-veineuse. Efficacité importante dans les tumeurs germinales.

20.1.3 Antimétabolites

Ces produits bloquent ou détournent les voies de synthèse de l'ADN.

Antifoliques : eg, **methotrexate**, inhibe la dihydrofolate reductase, bloquant ainsi la synthèse de tetrahydrofolate ; le résultat principal est le blocage de la synthèse de novo des purines/pyrimidines. Administration orale. Effet toxique sur les cellules normale peut être traité par administration d'acide folique. Effets indésirables comprennent la myelosuppression et néphrotoxicité.

Analogues de la pyrimidine : eg, **fluoro-uracile**, administré par voie orale ou iv, il est converti en un faux nucléotide, et inhibe également la synthèse des pyrimidines. La **cytarabine**, est administrée par voie iv ou sc ; sa forme métabolique triphosphorylée bloque l'activité de l'ADN polymérase. Présente une importante myelotoxicité.

20.1.4 Antibiotiques cytotoxiques

Doxorubicine : bloque la synthèse de l'ADN et ARN par blocage enzymatique de la topoisomérase-II. Administration iv, élimination par voie biliaire. Principaux effets indésirables : nausées vomissement, myelosuppression, alopecie et cardiotoxicité dose-cumulative et irréversible.

Bleomycine : agent scindant, provoque la fragmentation de la chaîne ADN. Agit également sur les cellules qui ne sont pas en division. Administration iv. Principaux effets indésirables : fièvre, allergies, réaction cutanéomuqueuse, fibrose pulmonaire. Pratiquement dénué d'activité myelosuppressive.

Dactinomycine : agent intercalant, interfère avec l'ARN polymérase et bloque la transcription. In-

teraction avec la topoisomérase II. Voie iv. Principaux effets indésirables : nausée/vomissement, myelosuppression.

20.1.5 Dérivés de plantes

Vincristine : agent dit tubulo-affines. Bloque la mitose en métaphase par inhibition de la polymérisation de la tubuline du faisceau mitotique. Voie iv. Relativement bien toléré. Principal effet indésirable polyneuropathie sensitivo-motrice périphérique.

Etoposide : bloque la synthèse de la chaîne ADN par inhibition de la topoisomérase II, mais aussi blocage fonctionnel des mitochondries. Administration vo ou iv. Principaux effets indésirables : nausées/vomissements, myelosuppression, alopecie

20.2 La chimiothérapie anticancéreuse

20.2.1 Généralités

Le *cancer* peut-être défini de façon très large comme une maladie liée à la prolifération et la diffusion incontrôlée de cellules de l'organisme devenues anormales. Le cancer est l'une des premières causes de mortalité dans les pays développés ; en Europe et au États-Unis, on estime qu'une personne sur cinq décèdera de cancer. L'incidence des cancers sur les 100 dernières années paraît être en progression, mais cette observation doit être pondérée par le fait que la probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge, et que globalement la proportion de la population âgée ou très âgée est aussi en augmentation.

Lorsque le *néoplasme* est localisé et ne possède pas les caractéristiques *d'invasivité* ou de *métastase*, il est dit *bénin* ; dans le cas contraire on parle de néoplasme *malin* ou de cancer ; La *chimiothérapie cytotoxique* ne s'adresse qu'à ce dernier cas.

Les traitements anticancéreux incluent, suivant le type et le degré d'évolution, la chirurgie, l'irradiation et/ou la chimiothérapie. La chimiothérapie cytotoxique isolée n'est indiquée que dans de très rares cas. Dans la plupart des cas une combinaison de deux ou de trois approches est nécessaire. Lorsque la chimiothérapie est associée à la chirurgie et/ou l'irradiation on parle de *chimiothérapie adjuvante*.

D'autres approches médicamenteuses sont en cours de développement ou viennent d'être ajoutées à l'arsenal thérapeutique tel que les anti-corps monoclonaux (herceptine), les modificateurs de la réponse immune (interferon $\alpha 2$; interleukine II), les inhibiteurs de l'activité protéine-tyrosine kinase (imatinib), les vaccins antitumoraux, les inhibiteurs de l'angiogenèse, la thérapie génique et/ou cellulaire.

Quelque soit l'approche thérapeutique, les résultats sont encore très insuffisants et le taux de guérison global est estimé à environ 10 %. Comparée à la *chimiothérapie antibactérienne*, la principale difficulté rencontrée par la R&D en oncologie est (à de rares exceptions près) le peu de *spécificité biochimique* (qualitative ou quantitative) des cellules néoplasiques par rapport aux cel-

lules normales de l'organisme.

20.2.1.1 Biologie des cancers

Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales par quatre caractéristiques principales :

- une prolifération incontrôlée ;
- une perte de fonction/dédifférenciation ;
- une invasivité/infiltration des tissus dans lesquels elles se développent ;
- une capacité à métastaser, ie, à migrer à distance du lieu d'origine et à y développer des tumeurs secondaires.

Prolifération incontrôlée

La prolifération des cellules cancéreuses n'est plus régulée par les processus qui contrôlent normalement la division cellulaire et les processus de croissance tissulaire. C'est la perte de régulation et non la vitesse de prolifération qui les distinguent des cellules normales. Les vitesses de prolifération des cellules cancéreuses sont très variables et de nombreux tissus présentent de façon normale des taux de renouvellement très rapide, eg, l'épithélium intestinal, la moelle osseuse. Les cellules hépatiques présentent à l'état normal un taux de renouvellement pratiquement nul, mais si les deux tiers du foie sont enlevés, les cellules restantes se divisent très rapidement pour reconstituer le volume originel (en deux semaines chez le rat) ; puis le processus de croissance s'interrompt par la mise en œuvre de systèmes de régulation qui restent très largement incompris. C'est ce type de régulation qui fait défaut aux cellules cancéreuses.

Perte de fonction

Dans le tissu sain, les cellules sont renouvelées à partir de cellules souches ; celles-ci vont donner naissance à des cellules filles qui se transformeront en cellules fonctionnelles du tissu correspondant par un processus de maturation post mitotique. Une importante caractéristique des cellules cancéreuses est l'incapacité à se différencier en cellules fonctionnelles. Cette incapacité se rencontre à des degrés variables. En général, moins la cellule cancéreuse est différenciée, plus la vitesse de prolifération est élevée, plus sombre le pronostic par rapport aux cellules cancéreuses bien différenciées.

Invasivité

Les cellules normales pendant leur différenciation et les tissus sains pendant leur croissance entretiennent des relations structurelles stables entre eux, et ces relations sont maintenues en permanence, même lors des processus de réparation. Les cellules cancéreuses ne respectent plus les relations structurelles tissulaires et infiltrent puis envahissent les tissus adjacents. Les facteurs qui contribuent à la régulation de l'adhésion et de la motilité cellulaire sont en cours d'élucidation. Certaines molécules qui ont pour cible cette caractéristique des cellules cancéreuses sont en cours d'expérimentation cliniques dans le glioblastome.

Métastases

On nomme ainsi les tumeurs secondaires formées par des cellules issues de la tumeur initiale, qui ont migré par voie sanguine ou lymphatique pour se développer dans des sites à distance de la tumeur mère. Les cellules cancéreuses qui ont acquis la faculté de métastaser ont subi des transformations géniques concernant les facteurs de régulation contrôlant la

position tissulaire des cellules normales ; ces transformations affectent des facteurs positifs (acquisition de récepteurs d'adhésion, cytokines de motilité, protéases) et négatifs (perte des gènes suppresseur de métastases, inhibiteur de protease).

20.2.1.2 Genèse des cellules cancéreuses

Une cellule normale devient une cellule cancéreuse par une altération de l'ADN. Ceci est un processus complexe comprenant plusieurs étapes. Il y a schématiquement deux grandes catégories de modifications génétiques conduisant à une transformation maligne :

- l'inactivation de gènes suppresseurs ;
- l'activation de proto-oncogènes en oncogènes.

Inactivation des gènes suppresseurs

Un bon exemple de gène suppresseur est le gène de la protéine p53. Tout au long de la vie de la cellule normale, des erreurs peuvent survenir dans la structure de l'ADN, erreurs induites par des facteurs environnementaux, eg, irradiations, ou mutation spontanée. Lors de la transcription des gènes, chaque erreur rencontrée induit la synthèse de la protéine p53, laquelle s'accumule au niveau nucléaire et interrompt le processus de réplication de l'ADN, permettant aux enzymes de réparation d'agir et de réparer l'ADN. En cas d'échec de la réparation, la p53 déclenche des gènes « suicides » (apoptose) conduisant à la destruction de l'ADN et à la mort cellulaire. Si la p53 est défaillante (mutation génique, inhibition virale ou via des protéines anormales), le cycle de réplication ne peut-être interrompu et les erreurs de l'ADN vont éventuellement s'accumuler de cycle en cycle jusqu'à donner naissance à une cellule cancéreuse.

La mutation de la protéine p53 est la mutation la plus fréquemment rencontrée dans les cancers humains. Il semble aujourd'hui établi que la perte de fonction de la p53 soit une étape critique dans la carcinogénèse.

Activation de proto-oncogènes

Une des raisons pour lesquelles les cellules cancéreuses présentent une prolifération incontrôlée est liée à leur propriété de produire et de répondre de façon anormale aux facteurs de stimulation de synthèse d'ADN ou de multiplication. Cette propriété semble liée à la présence d'oncogènes cellulaires. Initialement ces gènes ont été mis en évidence dans le matériel génétique virale mais il est maintenant admis que ces gènes se trouvent également à l'état normal dans la cellule sous forme de « proto-oncogène ». Ces gènes sont impliqués dans les processus normaux de croissance et différenciation tissulaire. Ils peuvent être induit en oncogènes par transformation virale (eg, lymphome de Burkitt) mais également par mutation, amplification ou translocation/ dérégulation génique (eg, Leucémie Myeloïde Chronique (LMC)). Chez les organismes multicellulaires, la cellule se divise en réponse à une cascade de signaux extra cellulaire (facteur de croissance), qui interagissent avec des récepteurs situés sur la membrane cellulaires ; Ceux ci une fois activés, déclenchent une cascade d'activation enzymatique intra cellulaire conduisant à la synthèse d'ADN puis à la mitose.

Les oncogènes peuvent conférer aux cellules cancéreuses leur autonomie de croissance en induisant des anomalies à l'une quelconque de ces étapes : production de facteur de croissance (EGF, β FGF, IGF...), ou expression de récepteurs aux facteurs de croissance (r-EGF,

r-FGF, r-IGF, HER2NEU) ou activation de transduction intracellulaire (eg, Bcr-Abl, c-Kit, protéine kinase C), ou expression nucléaire d'éléments de la réponse proliférative.

Les oncogènes n'interfèrent pas uniquement avec la prolifération mais aussi avec la différenciation, conduisant à des erreurs dans les programmes de maturation. Il est également suspecté que l'un des points clefs de l'activité des oncogènes est l'interaction avec les gènes suppresseurs.

20.2.2 Mode d'action des cytotoxiques antinéoplasiques

Les modèles expérimentaux chez la souris montrent que pour chaque dose d'un cytotoxique donné, une fraction constante de cellules cancéreuses sont détruites. Ainsi une dose détruisant 99,99 % d'une tumeur comprenant 10^{11} cellules tumorales laissera 10^7 cellules cancéreuses viables. Cette observation étant également vérifiée pour les cancers chez l'Homme, cela signifie que l'objectif des chimiothérapies doit être de détruire toutes les cellules cancéreuses présentes. A la différence de la chimiothérapie anti-bactérienne, il est impossible de compter sur la réponse immune pour prendre en charge et détruire les cellules qui ne le seraient pas par le traitement.

Une des difficultés majeures de la chimiothérapie anticancéreuse est que la plupart des cancers ne sont détectés qu'à un stade très avancé. Une tumeur développée à partir d'une seule cellule, aura une taille de 2 cm après 30 cycles de division représentant environ 10^9 cellules ; elle sera à la limite de détection. Après une dizaine de cycles supplémentaires elle sera composée de 10^{12} cellules, aura une taille de 20 cm et sera devenue létale.

Cependant la plupart des tumeurs ne se développent pas de façon exponentielle. Pour les tumeurs solides, le temps de doublement s'accroît à mesure que la dimension de la tumeur augmente. Ceci est lié en partie aux difficultés que rencontre la tumeur à assurer son approvisionnement via la néoformation vasculaire ; Ces difficultés conduisent souvent à des nécroses tumorales spontanées. D'autre part toutes les cellules d'une tumeur ne sont pas en cycle en même temps. Schématiquement une tumeur solide se divise en trois compartiments (A, B, C). Le compartiment A comprend les cellules en mitose (cellules en cycle), le compartiment B sont les cellules à l'état de repos (phase G_0) et le compartiment C les cellules ayant perdu la capacité de se diviser. Seul le compartiment A (parfois ne représentant pas plus de 5 % du volume) est susceptible d'être détruit par les cytotoxiques actuellement disponibles. Les cellules du compartiment C ne constituent pas un problème même si elles participent du volume total. Le problème thérapeutique majeur provient des cellules du compartiment B, inaccessibles au traitement et pouvant entrer en cycle une fois les cellules du compartiment A détruites.

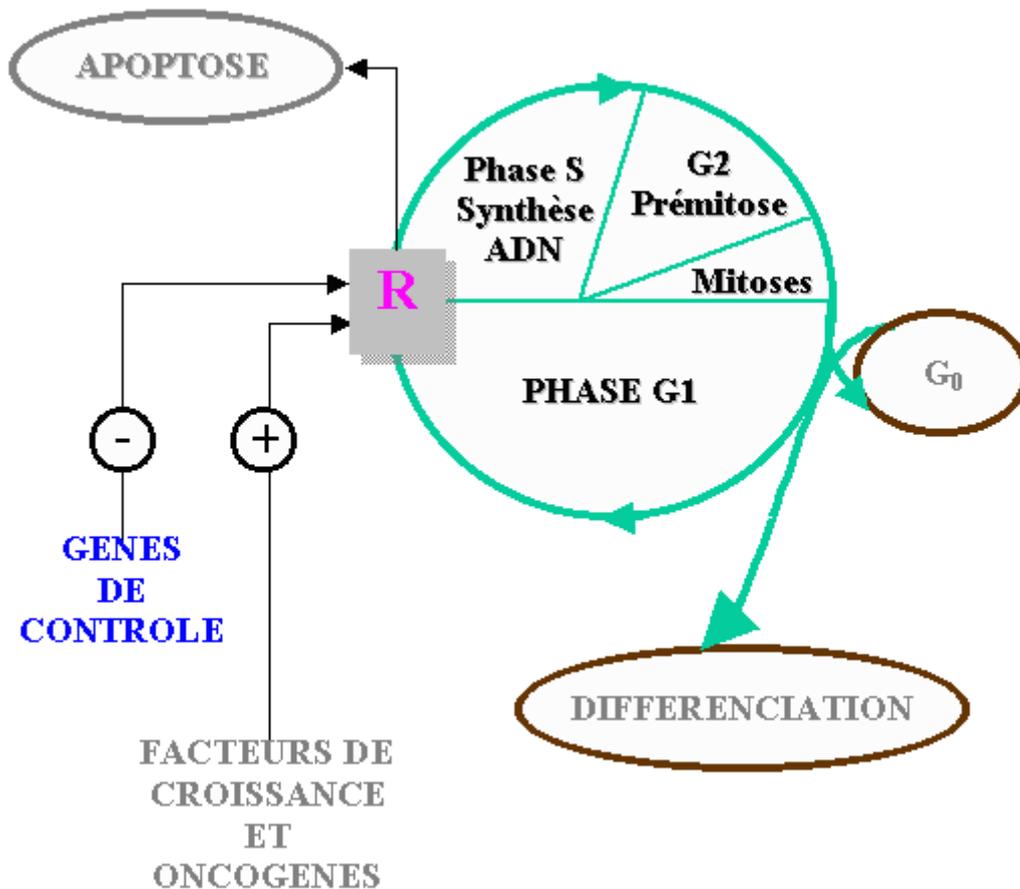
La plupart des cytotoxiques n'affectent que la propriété proliférative des cellules cancéreuses. Ces traitements n'ont aucun effet direct sur les propriétés d'invasivité, de dédifférenciation ou de métastases.

Une conséquence importante, liée à la propriété principale de ces produits sur la division cellulaire, est d'affecter de la même façon les cellules normales et plus particulièrement les tissus présentant un taux de renouvellement important. La majorité des effets toxiques observés découlent de cette propriété :

- Myélosuppression
- Troubles de la cicatrisation
- Retard de croissance (enfants)

- Stérilité
- Teratogénicité
- Alopécie
- Atteinte des muqueuses des voies digestives.

Ces substances peuvent en elle même être carcinogénique. De plus, une destruction cellulaire massive entraînant un catabolisme des purines important, la précipitation tubulaire des urates peut conduire à une défaillance rénale. Enfin, ces produits provoquent très souvent des nausées et vomissements sévères lesquels diminuent la compliance des patients. D'autres effets toxiques sont observables de façon spécifique suivant les produits.



Le cycle cellulaire

20.2.3 Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse

Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuses peuvent être classés en

trois catégories :

Les agents cytotoxiques

Agents alkylants et apparentés. Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication ;

Agents antimétabolites. Ils bloquent ou détournent une ou plusieurs voie de synthèse de l'ADN.

Antibiotiques cytotoxiques. Produits d'origine microbienne qui inhibent la division cellulaire.

Agents tubulo-affines et apparentés. Produits dérivés de plantes qui affectent de façon spécifique la fonction du fuseau mitotique par liaison à la tubuline

Les hormones

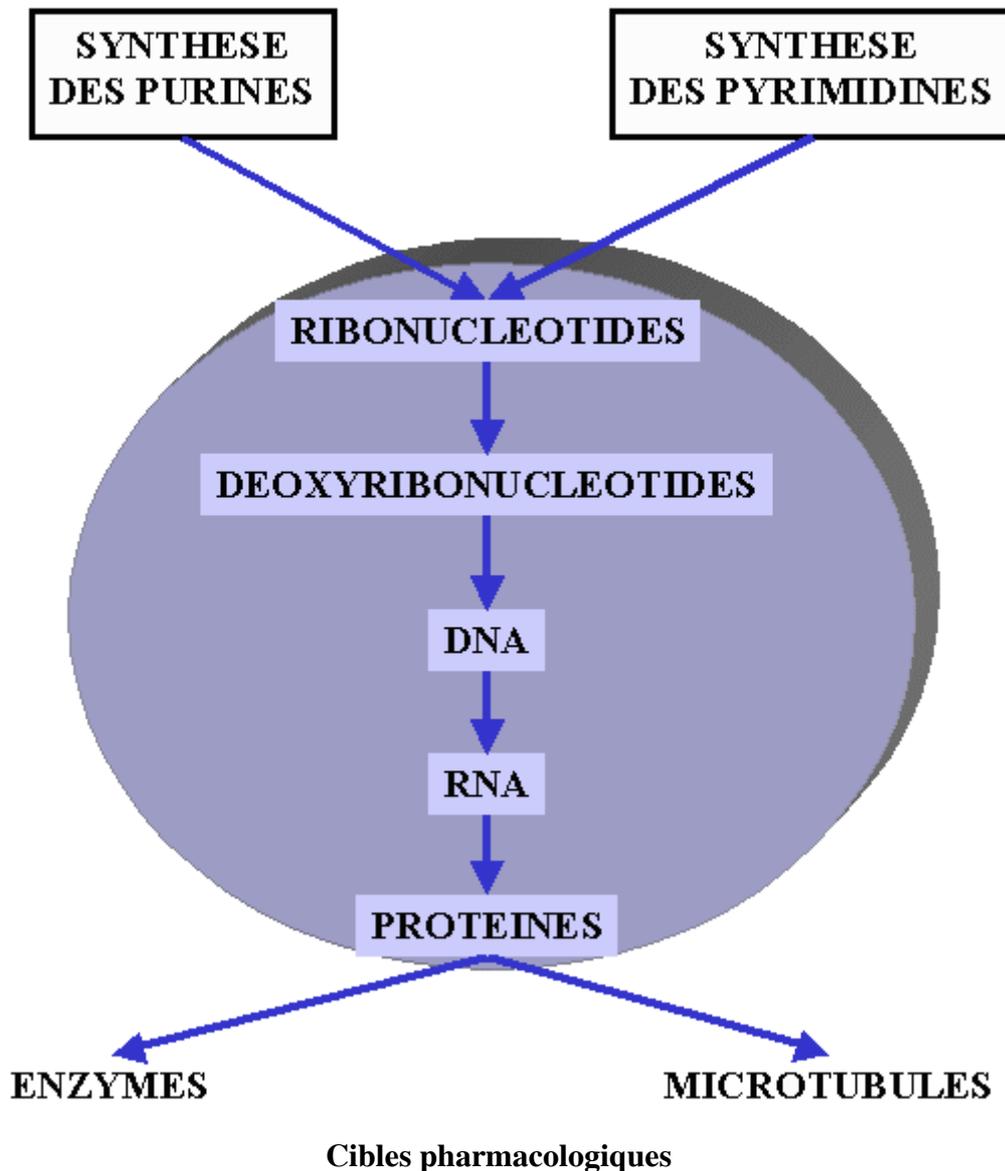
Essentiellement les stéroïdes, glucocorticoïdes, oestrogènes et androgènes, ainsi que les produits bloquant la sécrétion hormonale ou antagonisant l'action des hormones.

Les modificateurs de la réponse immune

Ces substances sont apparus récemment dans l'arsenal thérapeutique et ont pour objectif de stimuler la réponse immune anticancéreuse. Ces produits comprennent essentiellement l'interleukine II et l'interferon α .

Les inhibiteurs de l'activité protéine-tyrosine kinase

Il s'agit du dernier développement en date des nouvelles approches anticancéreuses ayant pour cible le système enzymatique directement et « spécifiquement » responsable de l'activation cellulaire des cellules cancéreuses de la LMC (Bcr-Abl tyrosine kinase). Le premier produit, l'imatinib (Glivec) a été mis à disposition du corps médical de façon précoce (en phase II) en raison d'une efficacité biologique remarquable dans la LMC, démontrant une réponse hématologique complète dans 80 %-100 %, associée à une *réponse cytogénétique* complète chez 20-30 % des patients (disparition des cellules porteuses du chromosome Philadelphie) ; il est toutefois encore en phase de développement clinique (en 2003) et ses spécifications thérapeutiques doivent être complétées.



20.2.3.1 Agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants et apparentés possèdent un groupement chimique pouvant former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule. La première étape métabolique est la formation d'un ion carbonium, atome de carbone ne comprenant que 6 électrons dans sa couche externe. Cet ion est extrêmement réactif et réagit instantanément avec tout donneur d'électron du voisinage, comme un groupement amine, -OH ou SH. La plupart des alkylants utilisés en thérapeutique sont bifonctionnel (ils possèdent deux groupes alkyls) pouvant lié deux nucléotides adjacents. L'azote N7 de la guanine est probablement la cible moléculaire principale de l'alkylation, mais aussi N1 et N3 de l'adénine ou N3 de la cytosine peuvent être concernés.

Un agent bifonctionnel étant capable de réagir avec deux nucléotides, il formera des ponts intra ou

inter-caténaire, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN. De plus l'alkylation en N7 de la guanine conduit à son excision, et ainsi à la rupture de la chaîne ADN. En cas de réparation de la guanine excisée, la paire guanine-cytosine peut être remplacée par la paire adénosine-thymine (mutation).

L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent ainsi les sites d'intérêt à l'action alkylante. Le blocage de la mitose en phase G₂ conduit à la mort de la cellule.

Tous les agents alkylants sont myélosuppresseurs et provoquent des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements). Après usage prolongé, s'ajoute des troubles de la gamétogénèse et une stérilité permanente chez l'homme, et un risque accru de leucémie aiguë non-lymphoblastique.

Cette classe pharmacologique comprend un très grand nombre de substances utilisées en thérapeutique. Les plus communément utilisés sont présentés ici.

Les moutardes à l'azote

Elles sont toutes chimiquement liées au gaz moutarde utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale. Leur formule de base est R-N-bis-(2chloroethyl). Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroethyl est cyclisée avec libération d'ion chlore. Le dérivé éthylène - ammonium ainsi formé est très hautement réactif et peut réagir avec l'ADN ou d'autres molécules.

Le Cyclophosphamide est le plus couramment utilisé des produits alkylants. Il est inactif et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites l'un actif la **moutarde phosphoramidée** qui est l'agent alkylant, l'autre inactif l'**acroléine**, responsable des cystites hémorragiques qui compliquent le traitement par le cyclophosphamide. Cet effet indésirable peut être prévenu par augmentation de la diurèse et administration de **mesna** lequel antagonise les effets de l'acroléine. Le cyclophosphamide est myélotoxique, relativement plus pour la fonction lymphocytaire. A ce titre il est parfois utilisé comme *immunosuppresseur*. Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale, mais aussi parentérale (iv, im, ip). Les principaux effets indésirables incluent la *cystite hémorragique*, la *myélosuppression*, et les *nausées/vomissements*.

Nitroso-urées

Les nitroso-urées sont des produits actifs sur un grand nombre de tumeurs, agissant par alkylation et probablement par un autre mode d'action non encore élucidé. Dans l'organisme ils sont spontanément dégradés de façon non-enzymatique pour former des dérivés alkylants. D'autres métabolites tel que les isocyanates organiques sont capables d'interagir avec les protéines et peuvent inactiver les enzymes de réparation de l'ADN.

Un exemple de nitroso-urée est la **lomustine** qui du fait de sa grande liposolubilité peut passer la barrière hémato-encéphalique et agir ainsi sur les tumeurs cérébrales et méningées. Néanmoins, les nitroso-urées présentent une *myélotoxicité* importante, présentant deux caractéristiques péjoratives, la *toxicité est cumulative* et *elle est retardée* (3 à 6 semaines après début du traitement).

Cisplatine

L'action du cisplatine est homologue à celle des moutardes azotées. Il provoque par réaction avec l'ADN des ponts intracaténaire entre les résidus guanine adjacents. Le cisplatine est administré par voie iv lente. Après trois heures il est concentré dans les reins et après 40 heures dans l'intestin et le foie. Dans le plasma il est hautement lié aux protéines plasma-

tiques. Sa demi vie est biphasique avec une deuxième phase de plusieurs jours. Il est sévèrement *néphrotoxique* et nécessite des mesures d'hyperhydratation et diurèse forcée. Il est peu myelosuppresseur mais provoque des *vomissements* d'une extrême sévérité (ceux ci peuvent être antagonisés par un 5-HT3 inhibiteur comme l'**odansetron**). Le cisplatine est ototoxique, provoque des neuropathies périphériques, des réactions anaphylactiques et une hyperuricémie. C'est un produit qui a modifié le pronostic des tumeurs solides des lignées germinales (testicules et ovaires).

20.2.3.2 Antimétabolites

Antifoliques

Le principal antagoniste folique est le **methotrexate (MTX)**. C'est l'antimétabolite le plus utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques et de la thymidine, lesquels sont essentiels pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire. Les folates pour agir comme coenzyme doivent être réduits en tetrahydrofolate (FH4) par la dihydrofolate reductase. Le methotrexate analogue des folates présente une affinité supérieure pour la dihydrofolate reductase que les folates eux-mêmes. Cette compétition conduit rapidement à la déplétion de la cellule en FH4 et donc à l'interruption de la synthèse d'ADN.

Le methotrexate peut être administré par voie orale ou iv, présente un délais d'absorption (vo) de 1 à 5 heure (Tmax), et une demi-vie de 20 h. Il présente une faible liposolubilité et par conséquent passe peu la barrière hémato-encéphalique. Le passage intra cellulaire emprunte les voies du transport actif des folates. Dans la cellule, de même que les folates, le methotrexate est polyglutaminé. Il peut rester sous cette forme dans la cellule plusieurs mois.

Les mécanismes de résistance incluent, une diminution du transport intracellulaire, une diminution de l'affinité de la dihydrofolate réductase, une surproduction de cette enzyme et une diminution de la polyglutamination.

Les effets indésirables les plus communs incluent une *myelosuppression*, une *toxicité rénale*, une *toxicité de l'épithelium gastro-intestinal* et des *mucites* (lésions des muqueuses).

Analogues pyridiniques, eg, fluoro-uracile (5FU)

Le fluoro-uracile inhibe la synthèse des thymidilates et bloque ainsi la synthèse d'ADN. Il est métabolisé en fluoxuridine par la thymidine-phosphorylase puis en fluorodeoxyuridine monophosphate sous l'action de la thymidine kinase (5FdUMP). Le 5FdUMP inhibe la thymidilate synthetase enzyme essentielle à la synthèse des pyrimidines. Le 5FdUMP peut aussi être triphosphorylé et être incorporé de façon erroné dans la chaîne d'ADN dont il altère le métabolisme et la fonction.

Le fluoro-uracile est administré par voie orale ou parentérale. Il passe bien la barrière hémato-encéphalique. Sa demi-vie plasmatique est de 11 mn. Les principaux effets indésirables sont des lésions de *l'épithelium du tractus digestif* et une *myelosuppression*. Des troubles neurologiques avec atteinte cérébelleuse peuvent aussi être observés.

20.2.3.3 Antibiotiques cytotoxiques

Les antibiotiques cytotoxiques produisent généralement leur effets antimittotiques par des interactions directes avec l'ADN.

Anthracyclines

La dauxorubicine est le principal représentant de cette classe. Son effet antiprolifératif est lié à plusieurs activités. D'une part il forme des liaisons avec l'ADN, inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN, mais son activité cytotoxique principale semble lié à une interaction avec la topoisomérase-II dont l'activité est très augmentée au moment de la division cellulaire. De façon schématique, la doxorubicine s'intercale dans l'ADN (*agent intercalant*) et stabilise le complexe topoisomérase-II/ADN, produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication.

La dauxorubicine est administré par voie iv (iv-stricte en raison d'effet *caustique* en cas d'extravasation) et rapidement distribuée dans les tissus de l'organisme, à l'exception du système nerveux central. Elle est principalement éliminée par voie biliaire. En plus des effets indésirables généraux des antimittotiques, elle possède une *cardiotoxicité*, lié à la dose cumulée, se manifestant par des *troubles du rythme* et évoluant vers l'*insuffisance cardiaque sévère*. La doxorubicine provoque fréquemment des *alopécies sévères*.

Bleomycines

Les bleomycines sont des glycopeptides chélateurs de métaux qui dégrade l'ADN provoquant des fragmentations de la chaîne et la libération des bases (*agent scindant*, « ciseaux chimique »). On pense que leur action sur l'ADN est lié à la libération de radicaux libres par chélation de l'ion ferreux puis oxydation générant des ions superoxyde. La bleomycine est active en phase G₂ durant la mitose mais aussi sur *les cellules qui ne sont pas en division (G₀)*. Le produit est administré par voie iv, rapidement distribué et éliminé par voie rénale *sans métabolisation*, avec une demi-vie de 2h. La bleomycine est un des rares antimittotiques *dépourvu de myélotoxicité*. Son effet indésirable le plus sérieux est la *fibrose pulmonaire irréversible*, survenant dans 10 % des cas et fatal dans 1 % ; *des réactions immuno-allergiques* sont également observées ainsi qu'une *toxicité cutanéomuqueuse* et une *melanodermie*.

Dactinomycine

Antibiotique dérivé de streptomycès, est un agent intercalant bloquant la transcription de l'ADN en perturbant le mouvement de l'ARN polymérase le long de la chaîne d'ADN. Agit également via la topoisomérase-II. C'est un produit particulièrement actif sur les cellules cancéreuses à *vitesse de division rapide*. Ses effets indésirables sont représentatifs de ceux de la plupart des antimittotiques. Il est administré par voie iv, rapidement éliminé, et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

20.2.3.4 Dérivés végétaux tubulo-affines

Deux groupes de molécules sont représentés dans cette classe, les dérivés alcaloïdes de *vinca rosea* (pervenche de Madagascar) ou vinca-alcaloïdes et les taxane dérivé de *taxus atlanticus* (if). Leur cible moléculaire commune est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. La résultante de l'interaction de ces substances avec la tubu-

line est le blocage de la mitose en métaphase. Leurs effets sont manifestes uniquement sur les cellules en division. Cependant, toute autre activité cellulaire reposant sur l'activité microtubulaire sera aussi bloquée, ie, transport axonal intra-neuronal, phagocytose et chimiotactisme leucocytaire.

La vincristine

Dérivé de la pervenche, alcaloïde provoque un séquestre de tubuline par *crystallisation irréversible* de la tubuline intracellulaire, déplaçant la cellule de la tubuline capable d'intégrer le fuseau mitotique. Le produit est administré par voie iv (*iv stricte car caustique* et rinçage veineux car *toxicité veineuse*), éliminé principalement par voie biliaire avec une demi-vie plasmatique de 2h et tissulaire de 48 h. Les dérivés de la pervenche sont relativement peu toxiques, et *ne provoquent pas de myélosuppression*. Cependant ils sont fréquemment *neurotoxiques (neuropathie sensitivo-motrice)*.

20.2.3.5 Autres dérivés végétaux

Etoposide

Dérivé de la racine de *podophyllum peltatum*. Son mode d'action antimitotique n'est pas complètement déterminé ; cependant, il inhibe l'activité mitochondriale et le transport intracellulaire des nucléosides, et interagit avec la topoisomérase-II. Il est administré par voie orale ou iv, largement distribué dans l'organisme, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et est éliminé principalement par voie urinaire. Ses effets indésirables sont principalement une *myélosuppression*, des *nausées/vomissements* et une *alopécie*.

20.3 Produits immunomodulateurs, immunosuppresseurs et immunostimulants

20.3.1 Généralités

La réponse immunitaire est un phénomène complexe, imparfaitement élucidé, dont la finalité est la défense de l'organisme. Chez l'Homme, elle met en jeu principalement deux mécanismes : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps). Ces deux types de réponse ont un haut niveau de spécificité à l'égard des épitopes antigéniques exprimés sur les composants moléculaires des agents infectieux, des tissus hétérologues (greffes), des cellules transformées (cancers), voire de façon pathologique sur des cellules autologues (auto-immunité). Plusieurs types cellulaires concourent à la réponse immunitaire qui interagissent entre eux dans des cascades d'activation successives et incluant des boucles de rétrocontrôles négatifs (figure 4). Plusieurs facteurs solubles, les cytokines, sont sécrétés par les cellules immunitaires aux différentes étapes de la cascade, permettant d'initier et/ou de réguler la coopération cellulaire. Les cytokines présentent des propriétés de facteur de croissance et/ou d'activation cellulaire stimulant la prolifération, ou la maturation, ou l'activation/inactivation ; chacune d'elles possède en général des actions

multiples qui sont fonction du type cellulaire exposé, et agissent en synergie (tableau 2).
 La séquence d'événements conduisant à une réponse immune comporte schématiquement trois étapes (figure 5), (i) la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (APCs : macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B activés) incluant la dégradation de la protéine antigénique, l'association des fragments peptidiques résultants avec les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe-II (MHC-II), expression sur la membrane des APCs du complexe MHC-II-antigène (ii) l'interaction des lymphocytes T-CD4 (helper) avec l'antigène associé aux MHC-II, (iii) activation et amplification des cellules T-cytotoxique (CD4, CD8) et/ou plasmocytes. En outre, les CD8 réagissent spécifiquement à l'association MHC-I-antigène, et les cellules B sont porteuses de récepteurs immunoglobuline capables de reconnaître les épitopes des protéines antigéniques complètes.
 La rencontre initiale avec l'antigène donne lieu à la réponse primaire qui se développe en une à deux semaine comportant la génération de cellules mémoires B et T ; Celles ci éliciteront lors d'une rencontre ultérieure avec l'antigène une réponse secondaire permettant un contrôle rapide en 1 à 3 jours du stimulus antigénique.

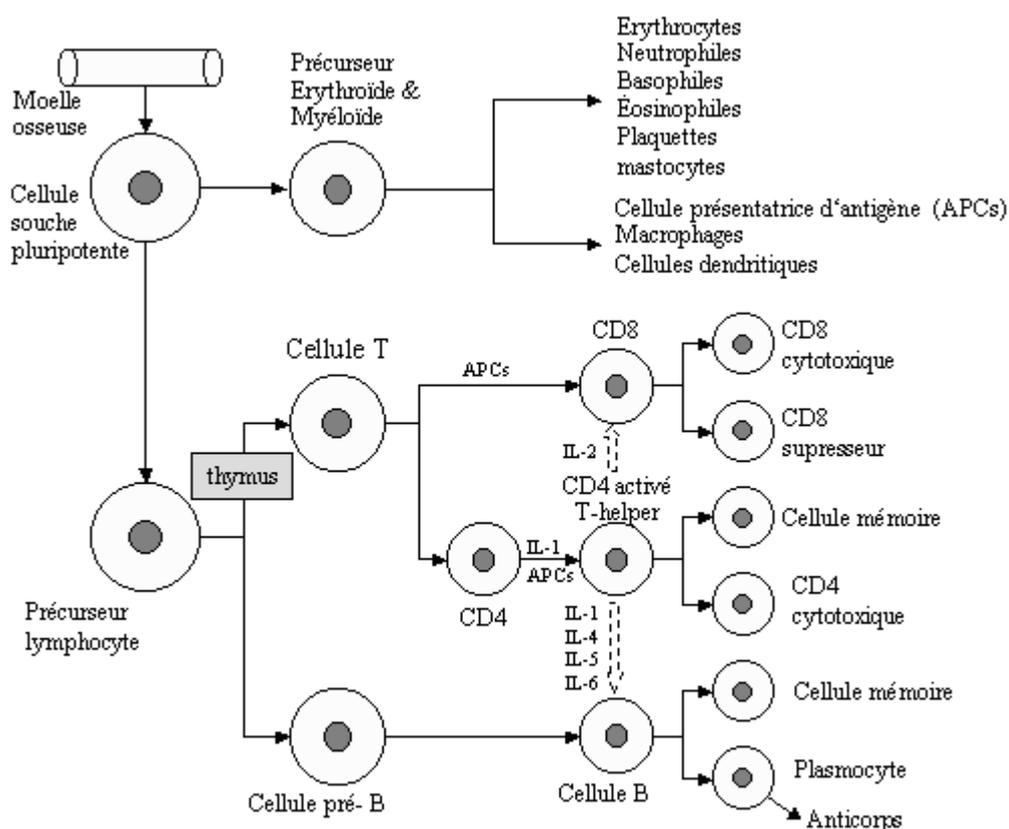


Figure 4 Population cellulaires impliquées dans la réponse immune

Tableau 2 2-Cytokines dans la réponse immune

| Cytokines | Effets |
|---|---|
| Interleukine-1 (IL-1) | Stimule la production de cellules souches & précurseurs lymphocytaires |
| Interleukine-2 (IL-2) | Stimule la prolifération T & la génération de T-killer |
| Interleukine-3 (IL-3) | Stimule la prolifération lignée myéloïde & Lymphocytes B & T |
| Interleukine-4 (IL-4) | Activation B & T + macrophages |
| Interleukine-5 (IL-5) | Génération d'éosinophiles par la moelle osseuse |
| Interleukine-6 (IL-6) | Stimule prolifération médullaire et plasmocytes |
| Interleukine-7 (IL-7) | Stimule prolifération B & T en synergie avec IL-2 |
| Interleukine-8 (IL-8) | Facteur chimiotactique pour les neutrophiles et lymphocytes B & T |
| Interleukine-9 (IL-9) | Stimule la prolifération des mastocytes |
| Interleukine-10 (IL-10) | Inhibition des lymphocytes T |
| Interleukine-11 (IL-11) | Action synergique avec IL-3 |
| Interleukine-12 (IL-12) | Action synergique avec IL-2 |
| Interféron alpha (INF- α) | Activation macrophages, lymphocytes T et natural killer |
| Interféron gamma (INF- γ) | Activation des macrophages et lymphocytes T ; augmente expression MHC |
| Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) | Stimule la prolifération médullaire et l'activation des cellules présentatrice d'antigène |
| Tumor necrosis factor (TNF- α , β) | Effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales ; stimulant de l'inflammation |

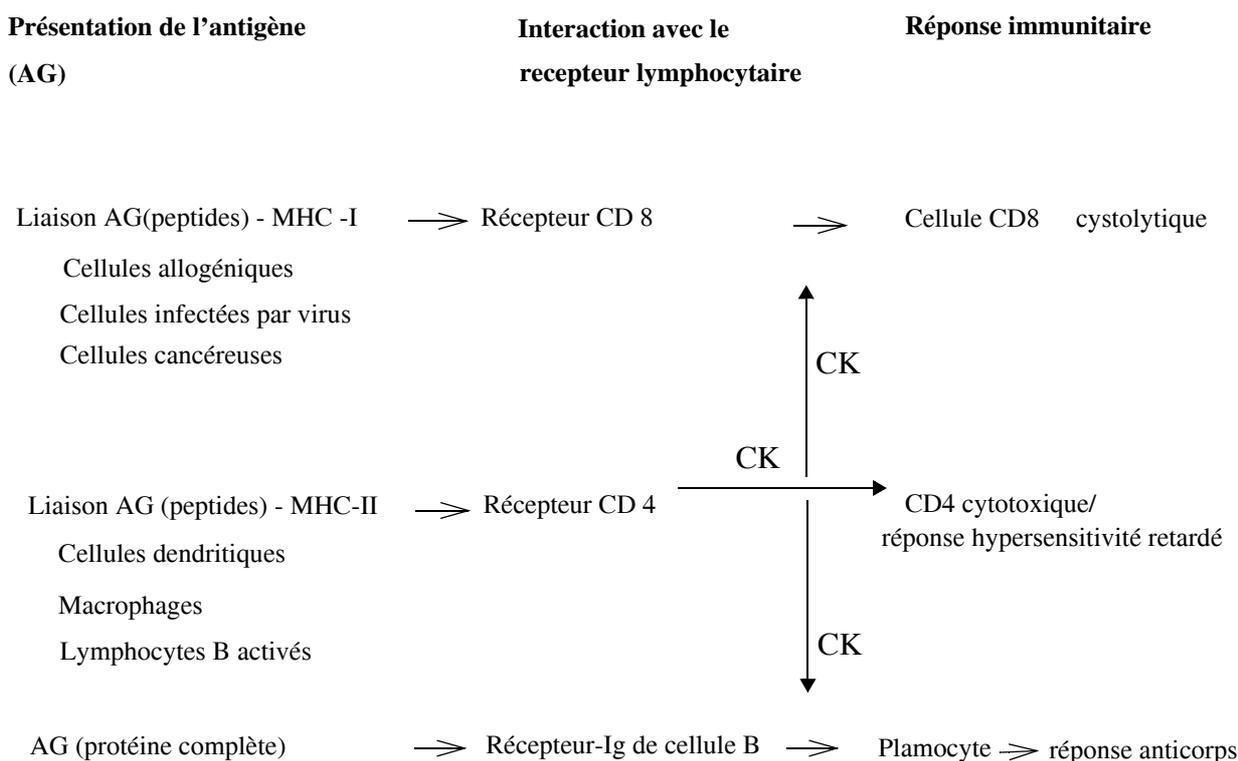


Figure 5 Etapes de la réponse immune

20.3.2 Immuno-pharmaco : immunosuppression

L'immuno-suppression est recherchée principalement dans trois indications (i) la transplantation d'organe (ii) les maladies auto-immunes (iii) la maladie hémolytique rhésus-dépendant du nouveau né.

Les principes généraux suivants gouvernent l'obtention d'une bonne efficacité clinique immunosuppressive.

1. La réponse primaire peut-être plus facilement et plus efficacement contrôlée que le réponse secondaire. Une fois la mémoire immunologique établie à l'égard de l'antigène, la thérapeutique immunosuppressive est en générale d'une efficacité modeste.
2. Les agents immunosuppresseurs ne produisent pas les mêmes effets sur toutes réponses immunes. Les doses nécessaires pour bloquer la réponse à un antigène donné peuvent être différentes pour un autre antigène.
3. L'inhibition de la réponse immune est plus facilement obtenue si la thérapeutique immunosuppressive est débutée avant l'exposition à l'immunogène.

20.3.2.1 Indication de la thérapeutique immuno-suppressive

La transplantation d'organe

Les progrès dans la transplantation d'organe sont très largement liés au développement de traitements efficaces prévenant le rejet de greffe. Initialement, les produits anti-mitotiques non spécifiques ont été utilisés, azathioprine (antimétabolique) et cyclophosphamide (alkylan), associés à la corticothérapie (prednisone). L'immunosuppression obtenue par cette association expose aux effets secondaires des anti-mitotiques, incluant des infections opportunistes majorées par la présence de corticoïdes. L'introduction de la cyclosporine et plus récemment du tacrolimus a permis d'obtenir une meilleure tolérance du traitement immunosuppresseur ainsi qu'une plus grande efficacité de la prévention du rejet de greffe.

Prévention de la maladie hémolytique Rh-dépendant du nouveau né

Les mères rhésus négatif (antigène RhD-) développent une réponse anticorps anti-D à la suite d'une première exposition antigénique lors d'une grossesse avec un enfant Rh+, généralement au moment de l'accouchement (ou avortement ou contact sanguin). Les grossesses ultérieures seront alors à risque de voir se développer une érythroblastose fœtale par transfert des anticorps anti-D au fœtus durant le troisième trimestre. Les immunoglobulines Rh(D) sont capables de bloquer le montage de la réponse immune lorsqu'elles sont administrées chez la mère rhésus négative lors de la première exposition à l'antigène D. Les Igs anti-D humaines, données dans les 72h suivant l'accouchement (ou avortement), suppriment la réponse immune à une exposition ultérieure à l'antigène (deuxième grossesse). Cette thérapeutique a permis de prévenir avec succès la maladie hémolytique Rh dépendant du nouveau né même dans le cas de grossesses multiples.

Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont dues à la reconnaissance par le système immunitaire d'une protéine endogène en tant que protéine étrangère. La conséquence est la destruction des cellules exprimant la protéine conduisant à des lésions tissulaires et des troubles fonctionnels. L'efficacité des thérapeutiques immunosuppressives dans les maladies auto-immunes est très variable, en générale moins satisfaisante que pour la transplantation d'organe. L'avènement de nouveaux traitements tels que les produits visant à inhiber l'activité TNF (TNF : Tumor Necrosis Factor) impliquée dans l'inflammation a modifié le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn (anti-TNF- : etanercept et infliximab).

Effets indésirables généraux des immuno-suppresseurs

La conséquence première de l'immuno-suppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immuno-déprimés seront exposés à des infections de toutes sortes incluant des agents généralement non pathogène (infections opportunistes). Une autre conséquence est la baisse du contrôle des néoplasmes par le système immunitaire et la survenue fréquente de lymphomes.

20.3.2.2 Médicaments immuno-suppresseurs

Ils sont classés en quatre classes : (i) cyclosporine et tacrolimus, (ii) corticoïdes, (iii) cytotoxiques, (iv) anticorps et apparentés.

CYCLOSPORINE A

La cyclosporine A est un produit peptidique d'origine fongique (*Tolypocladium inflatum Gams*). C'est un produit clef dans la transplantation d'organe où il est utilisé en association avec les corticoïdes. C'est le premier facteur responsable des progrès en transplantation d'organe - 80 % de survie du greffon à 3 ans dans la greffe rénale.

Mode d'action

La cyclosporine A possède un effet inhibiteur très spécifique sur la réponse T dépendante, supprimant la réponse cellulaire primaire à l'antigène. Après fixation sur un récepteur intracytoplasmique, la cyclophiline, elle bloque la voie d'activation calcineurine dépendante et par conséquent la transcription et l'expression génique des cytokines nécessaires à la réponse immune. En particulier la cyclosporine A inhibe la production d'IL-2 et d'INF- γ , ainsi que l'expression des récepteurs à l'IL-2. L'inhibition de l'activation T lymphocytaire conduit à la suppression de la réaction à médiation cellulaire mais aussi de la réaction à médiation humorale T dépendante.

Voie d'administration et métabolisme

C'est une substance très lipophile et hydrophobe et doit donc être solubilisé avant usage parentéral. La cyclosporine A peut-être administrée par voie orale mais sa bio-disponibilité est pauvre (20-50 %). La cyclosporine A est accumulée dans les érythrocytes (50 à 60 %) et les leucocytes (10 à 20 %). La 1/2 vie apparente de la cyclosporine A est de 6 heures ; elle est métabolisée au niveau hépatique par le système cytochrome P450-3A et éliminée principalement par voie biliaire. En présence d'une insuffisance hépatique la dose doit être ajustée.

Effets indésirables

La cyclosporine A présente principalement une *toxicité rénale* (75 % des patients) ; la dose doit toujours être ajustée en fonction de la clearance à la créatinine. C'est la cause principale de modification ou d'arrêt de traitement. Les autres effets indésirables inclus, une *hypertrophie gingivale*, un *hirsutisme*, une hypertension. Ce produit présente également une neurotoxicité, une hépatotoxicité, et une toxicité gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie et douleurs abdominales).

20.3.3 Immuno-phaarmaco : immuno-stimulant

L'immuno-stimulation est recherchée principalement dans trois situations cliniques : (i) les états d'immunodéficience (SIDA), (ii) les infections chroniques, (iii) le cancer. Les deux principale limites de ces traitements sont (i) le peu de spécificité de l'effet obtenu conduisant à une stimulation généralisée du système immunitaire responsable d'une tolérance médiocre, (ii) une magnitude d'effet thérapeutique relativement faible.

Cytokines

Le terme de cytokines désigne un groupe hétérogène de protéines produites par les cellules de la lignée blanche. Elles ont un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire et l'hématopoïèse. La table 2 liste les principales cytokines identifiées à ce jour. Les principales cytokines utilisées en thérapeutique sont le G-CSF et GM-CSF (respectivement, granulocyte colony stimulating factor & granulocyte-macrophage colony stimulating factor), L'IL-2 et les interférons (α , β , γ). Ce sont des produits issues des biotechnologies du

DNA recombinant.

20.3.4 Interleukine II (proleukine)

C'est une cytokine recombinante humaine (IL2-rh), utilisée pour son action sur la stimulation de la croissance des cellules T helper et T cytotoxique.

Mode action et indication

Par liaison aux récepteurs à l'IL2 des cellules immunitaires répondeuses à un stimulus antigénique, il induit leur prolifération et différenciation en T-helper et T-cytotoxique (LAK : lymphocyte activated killer). Il induit également la prolifération des cellules B, stimule l'activité des macrophages et augmente la toxicité des cellules NK (natural killer). L'IL2 est également inducteur de l'interféron α (INF- α). A ce jour, l'IL2 a deux indications qui sont (i) le *cancer du rein métastatique* pour lequel il est rapporté 15 % de réponses objectives et (ii) le *mélanome malin métastatique* pour lequel 17 % de réponses objectives sont rapportées.

Voie d'administration et métabolisme

L'IL2 est administrée par voie intra-veineuse. La 1/2 vie plasmatique est courte de l'ordre de 1h. Le produit est métabolisé au niveau rénal par l'épithélium du tube contourné proximal. Il n'est pas observé d'anti-corps circulants neutralisants.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables incluent les fuites vasculaires capillaires conduisant à des œdèmes (pulmonaire) et une hypotension dans 75 % des patients, un syndrome inflammatoire se traduisant par un syndrome grippal (fièvre, frisson, arthralgie), une arythmie cardiaque, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), et des troubles psychiatrique associant confusion et dépression ; au plan hématologique il peut-être observé une anémie, une thrombocytopenie et une granulopénie.

20.3.5 Les interférons α , β , γ

Les interférons utilisés en thérapeutique sont des protéine recombinantes humaine possédant les mêmes propriétés que les cytokines naturelle, incluant activité anti-viral, anti-proliférative (anti-mitotique) et immuno-modulatrice. Trois principales classes sont identifiées à ce jour : INF- α (comportant plus de 24 sous-types) et l'INF- β toutes deux d'origines leucocytaire et fibroblastique, et INF- γ produit par les lymphocytes T activés.

Activité biologique

à faible dose ils augmentent tout trois l'activité cytotoxique des lymphocytes activés mais à forte dose l'INF- β inhibe la prolifération B & T. Les trois classes inhibent la réplication virale essentiellement en bloquant la transcription de l'ARN viral. Les INFs α et β ont une activité anti-mitotique.

Indication

L'INF- α -2b (ROFERON) a reçu une indication dans la leucémie à tricholeucocytes, la

LMC, le Kaposi, le mélanome, le cancer du rein, l'hépatite B et C. l'INF- β -1a (BETASE-
RON) a reçu une indication dans la Sclérose en Plaque (effet immunosuppresseur). L'INF-
 γ a reçu une indication dans la lymphogranulomatose chronique.

Administration et métabolisme

Il sont administrés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Les produits sont éliminés avec une 1/2 vie plasmatique apparente de 5 heures. Les interférons sont métabolisés au niveau de l'épithélium rénale et éliminés par voie rénale. Dans 25 % des cas, l'administration répétée d'interféron donne lieu à la production d'anti-corps neutralisant.

Effets indésirables

Essentiellement un syndrome grippal (fièvre, myalgie, arthralgie) et thrombopénie

Chapitre 21

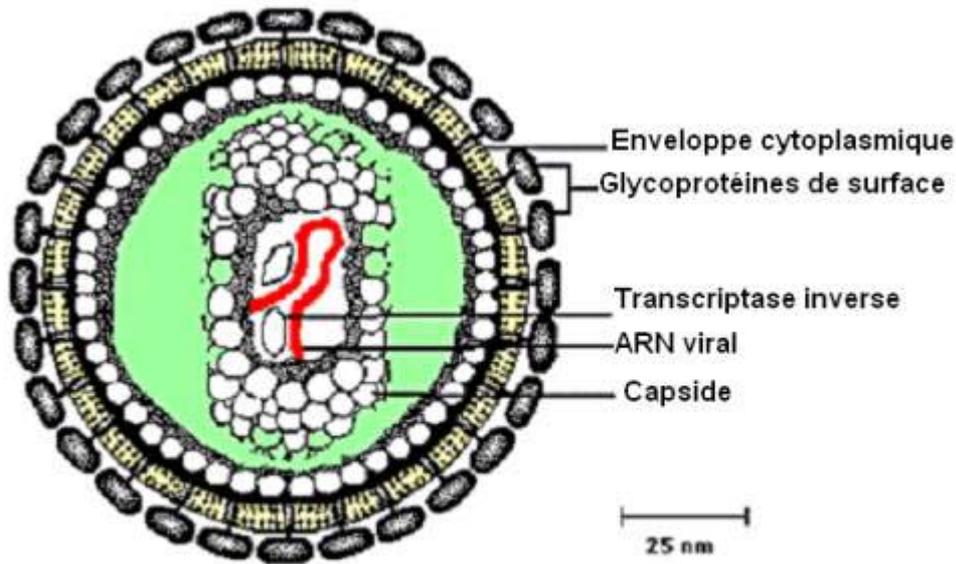
Anti-rétroviraux

21.1 Présentation des rétrovirus

21.1.1 Définition

Les virus sont des agents infectieux qui se reproduisent dans le milieu intra-cellulaire d'une cellule hôte. Ils peuvent être classés en fonction de la nature de leur génome (ADN ou ARN).

Les rétrovirus possèdent un ARN de haut poids moléculaire et sont caractérisés par la présence d'une enzyme (la transcriptase inverse) qui permet de transcrire l'ARN viral en ADN pro-viral. Cet ADN pro-viral peut ensuite s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.



Représentation de la structure d'un rétrovirus

Les Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1 et -2) sont les rétrovirus les plus fréquents et les plus pathogènes puisqu'ils sont responsables de la survenue du SIDA.

Les autres rétrovirus (Lentivirus, Onchovirus type HTLV) sont beaucoup plus rares.

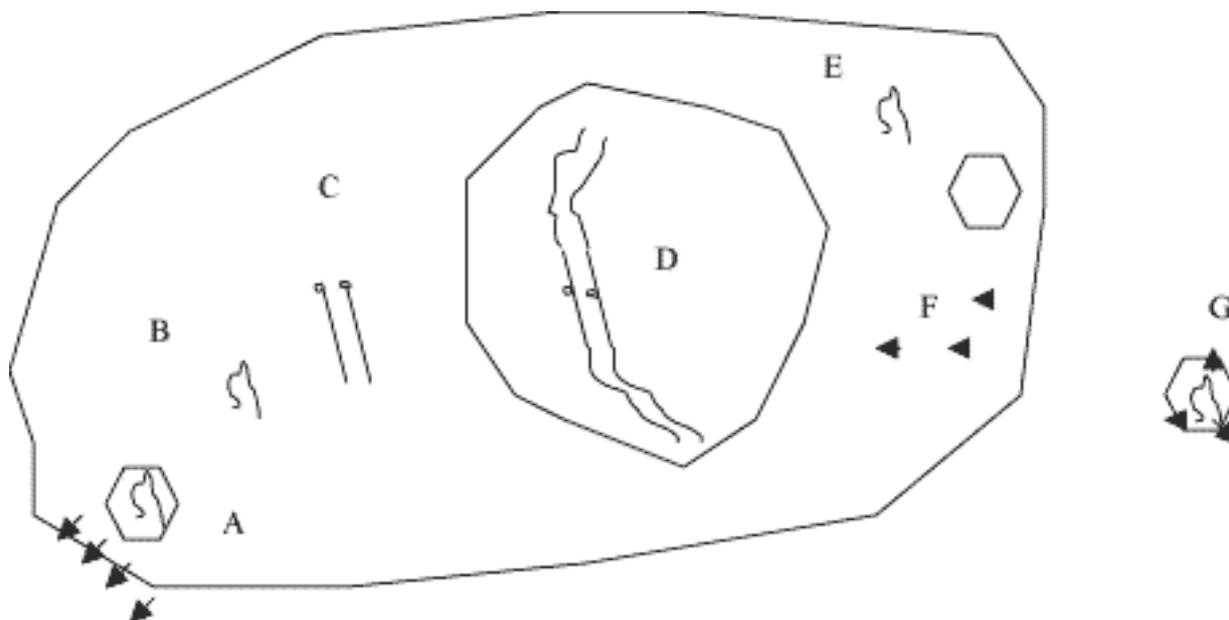
On sous-entend donc par médicaments anti-rétroviraux, ceux qui luttent contre l'infection par VIH.

21.1.2 Cycle de l'intégration et de la reproduction du rétrovirus VIH

Les rétrovirus pénètrent dans la cellule hôte par un système d'endocytose impliquant une reconnaissance entre une glycoprotéine de surface du rétrovirus et un récepteur membranaire spécifique de la cellule hôte. Le virus du VIH reconnaît spécifiquement le récepteur CD4 exprimé à la surface de lymphocytes T helper.

Une fois pénétré dans le cytoplasme, l'ARN est converti en ADN double brin à l'intérieur de la capsid. L'ADN produite, dit pro-viral, est ensuite transporté au sein du noyau et vient s'incorporer sous l'effet d'une enzyme (intégrase) dans l'ADN de la cellule hôte. L'incorporation pourrait se faire dans des zones préférentielles du génome hôte mais il n'existe pas de site spécifique d'intégration. Par la suite, la transcription de cet ADN pro-viral se fait en utilisant la machinerie enzymologique du noyau de la cellule hôte. Ceci permet la production d'ARN messagers produisant les protéines constitutives du rétrovirus d'une part et la réplique du matériel génomique viral d'autre part.

L'ensemble fabriqué reconstitue un nouveau virus produit par bourgeonnement de la membrane de la cellule hôte.



- A. Pénétration dans le cellule
- B. Isolement du RNA
- C. Fabrication d'ADN pro-viral par la Transcriptase inverse
- D. Incorporation du DNA transcrit
- E. Synthèse de nouveaux RNA
- F. Synthèse de la capsule et des antigènes de surface
- G. Excrétion de rétrovirus

21.1.3 Conséquences de l'infection rétrovirale à VIH

L'infection à VIH est une infection chronique qui touchent les cellules hôtes porteuses du récepteur CD4 c'est à dire les lymphocytes T mais aussi les monocytes - macrophages.

Une fois intégré, le rétrovirus commence son cycle de réplication aboutissant à la production de nouvelles particules virales (quantifiable en dosant la charge virale). Cette réplication aboutit à la mort lente des cellules infectées soit par mécanisme direct (lyse cellulaire) soit par mécanisme indirect.

La disparition des lymphocytes CD4 (quantifiable sur le nombre de CD4) se traduit par un déficit immunitaire induisant la survenue d'infections opportunistes et de néoplasies (stade SIDA).

21.1.4 Objectif du traitement anti-rétroviral

L'objectif idéal serait de pouvoir d'une part prévenir l'infection et d'autre part guérir les cellules infectées. Mais l'incorporation aléatoire de l'ADN pro-viral au sein du génome hôte rend ceci diffi-

cile. C'est donc souvent un contrôle de l'infection qui est recherchée c'est à dire un blocage de la réplication virale, l'infection restant latente dans les cellules hôtes.

Les différentes cibles possibles des thérapies anti-rétrovirales découlent directement du cycle de réplication du VIH :

- a. Inhiber la fusion VIH-CD4 = Pentafusidine (en développement)
- b. Inhiber la Transcriptase inverse = Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques / Non nucléosidiques
- c. Inhiber l'intégration de l'ADN pro-viral = non disponible
- d. Inhiber la transcription de l'ADN pro-viral = non disponible
- e. Inhiber l'assemblage des protéines virales transcrites afin d'empêcher le relargage de virus infectants = Inhibiteurs de protéases.

En pratique, les médicaments anti-rétroviraux disponibles appartiennent à 2 grandes catégories :
Les inhibiteurs de transcriptase inverse et les anti-protéases

21.2 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

21.2.1 Mécanisme d'action

Ce sont les premiers anti-rétroviraux développés. Ils sont actifs sur VIH-1 et -2.

Ce sont des analogues de bases nucléiques.

Ils nécessitent pour être actifs d'être phosphorylés dans le milieu intra-cellulaire. Ils rentrent ensuite en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent l'action de cette dernière. Ils bloquent ainsi la fabrication d'ADN pro-viral.

Néanmoins, des résistances sont observées, notamment à cause de la survenue de mutations de la transcriptase inverse.

21.2.2 Principales caractéristiques des médicaments disponibles

Zidovudine (ou AZT) = Rétrovir®

- Analogue de la thymidine
- Pharmacocinétique
 - Bonne résorption digestive
 - Elimination rénale

- Passage trans-placentaire
- Effets indésirables
 - Nombreux et variés
 - Toxicité hématologique : neutropénies, leucopénies, anémies
 - Manifestations digestives : nausées vomissements, diarrhées, pancréatites, atteintes hépatiques

Zalcitabine (ou ddC) = Hivid®

- Analogue de la cytosine
- PK
 - Elimination rénale
- Effets indésirables
 - Neuropathies périphériques
 - Pancréatites

Didanosine (ddI) = Videx®

- PK
 - Très sensible au PH gastrique / Administration à jeun
- Effets indésirables
 - Neuropathies périphériques
 - Pancréatites

Stavudine (d4T) = Zerit®

- Analogue de la thymidine
- PK
 - Elimination rénale
- Effets indésirables
 - Neuropathies périphériques
 - Pancréatites

Lamivudine (3TC) = Epivir®

- Analogue de la cytidine
- Active sur les souches résistantes à l'AZT
- Action synergique sur l'inhibition de la réplication
- PK : élimination rénale
- Effets indésirables :
 - Acidose lactique
 - Pancréatite
 - Toxicité hématologique

Abacavir (ABC) = Ziagen®

- PK
 - Métabolisation hépatique
 - Elimination rénale
- Effets indésirables
 - Hypersensibilité grave ++ (3 % des patients) pour laquelle pourrait exister une prédisposition génétique

21.2.3 Populations particulières & Adaptation

Ces médicaments sont éliminés par voie rénale. Leur posologie doit donc être ajusté chez le sujet insuffisant rénal ce qui est assez fréquemment rencontré chez le sujet VIH compte-tenu de la possibilité de néphropathie induite par le VIH.

21.2.4 Stratégies d'utilisation

Les INTI sont responsables de baisse de la charge virale modérée. Leur action est transitoire avec possibilité d'apparition de résistances.

Ils sont souvent associés entre eux ou aux inhibiteurs de protéases.

Des associations d'INTI ont été développées afin de limiter le nombre de prise de médicaments quotidiennes et de renforcer l'observance :

- AZT + 3 TC = Combivir®
- AZT + 3TC + ABC = Trizivir®

Leur posologie pourront être adaptées en fonction des résultats jugés sur le niveau après traitement de la charge virale et du nombre de CD4.

21.2.5 Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Il s'agit de médicament fonctionnant de la même manière que le INTI (analogues de nucléotides) mais qui possèdent déjà une phosphorylation.

Leur demi-vie intra-cellulaire est beaucoup plus longue que les INTI.

Le seul représentant actuel de cette classe est le Ténofovir.

Son élimination est rénale. Il est de plus responsable de toxicité tubulaire rénale.

21.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

21.3.1 Mécanisme d'action

Ils ne sont actifs que sur VIH de type 1.

Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Développement fréquent de mutants résistants.

21.3.2 Principales caractéristiques des médicaments disponibles

Il existe 2 médicaments dans cette classe :

- Névirapine = Viramune®
- Efavirenz = Sustiva®

Leur efficacité a été testée en association à d'autres traitements anti-rétroviraux notamment INTI. Leur pharmacocinétique est caractérisée par un métabolisme important par le cytochrome p450 3A4, voie de métabolisme de nombreux autres médicaments. Ils sont aussi inducteurs du CYP 3A4 et sont donc responsables d'interactions médicamenteuses.

Leur élimination est rénale.

Les principaux effets secondaires sont :

- Eruptions cutanéomuqueuses (névirapine)
- Hépatites
- Troubles neurologiques de type vertige, trouble du sommeil (Efavirenz)

21.4 Inhibiteurs de protéases (IP)

21.4.1 Mécanisme d'action

Ils agissent sur VIH -1 et -2, dans une proportion variable selon les molécules.

Les IP sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de ces enzymes. Ceci entraîne la production de particules virales immatures et non infectieuses.

A la différence des INTI, ils ne nécessitent pas d'activation métabolique intra-cellulaire et sont donc actifs dans les cellules au repos.

Arrivés au milieu des années 90, les IP ont modifié le pronostic de la maladie grâce à un effet très important et potentialisateur de l'effet des INTI sur la réplication virale. Ceci a été la source des « tri thérapies » associant 2 INTI et 1 IP. Ils ne doivent par contre pas être utilisés seuls car les virus du VIH deviennent alors rapidement résistants. Les résistances se développent aussi en cas d'interruption et de reprise de traitement (point important en cas d'observance douteuse).

21.4.2 Principales caractéristiques des IP

| | PK | Effets Indésirables | Commentaires |
|--|--|---|--|
| Indinavir Crixivan® | Métabolisation CYP 3A4 Faible élimination rénale | Lithiase urinaire par cristallisation in situ | Hydratation abondante (>1.5 l/j) nécessaire |
| Ritonavir Norvir® | CYP 3A4 et 2D6 Inhibition de la P-glycoprotéine | Diarrhée | Souvent utilisée en association Prise pendant les repas |
| Saquinavir Invirase® Fortovase® | Métabolisme important par 3A4 Effet de premier passage important et mauvaise biodisponibilité | Troubles digestifs Hématomes | Prise 2 heures après les repas |
| Nelfinavir Viracept® | Métabolisme ++ (3A4, 2C19, 2C9, 2D6) | Diarrhée (25 %) | 1 Métabolite actif (M8) Prise au cours des repas |
| Amprénavir Agenerase® | Métabolisme (3A4) | Troubles digestifs Eruptions cutanées | - |
| Lopinavir + Ritonavir Kaletra® | Métabolisme 3A4 Fort inhibiteur 3A4 | Troubles digestifs Eruptions | La faible dose de ritonavir permet de ralentir le métabolisme du lopinavir |

Les IP sont tous fortement métabolisés pouvant être responsables d'interactions médicamenteuses.

Il n'y a par contre pas d'adaptation posologique particulière en cas d'insuffisance rénale.

Par ailleurs, les IP sont tous responsables d'effets indésirables propres qui consistent en lipodystrophies (troubles de la répartition des graisses avec fonte du tissu adipeux sous-cutané du visage et des membres et augmentation de la graisse viscérale) et de troubles métaboliques lipidiques et glycémiqes. Ceci pourrait se traduire par une augmentation du risque cardio-vasculaire à plus long terme même si on ne peut écarter un effet direct pathogène à long-terme du VIH.

21.5 Stratégie thérapeutique

Il s'agit presque toujours d'une poly-thérapie afin d'éviter l'émergence de résistance et de potentialiser les effets anti-rétroviraux.

Les choix dépendent :

- du statut « naïf » ou déjà traité du patient (évaluation du risque de résistance)
- du terrain (néphropathie et insuffisance rénale, co-médication, femme enceinte...)
- des circonstances par rapport à la découverte de la maladie (contamination récente vs infection ancienne)

L'efficacité se juge sur l'évolution clinique et biologique à l'aide :

- du niveau de charge virale (nombre de copies / ml)
- du nombre de lymphocytes CD4+

La tolérance au traitement et l'observance sont des points fondamentaux. D'une part, ces traitements lourds sont responsables de nombreux effets indésirables pouvant être responsables d'arrêt de traitement. D'autre part la non-compliance est un facteur d'émergence de résistance.

Le développement d'association a pour objectif d'améliorer la compliance au traitement