

PHARMACO SPÉ

No Way Home 🎬
(No way to les vattrapages)

**Exclusivement au
Partiel de P6**

À VIVRE EN



PHARMACO

SOMMAIRE

- I- PS1 : Anti-infectieux
- II- PS2 : Anti-inflammatoires
- III- PS3 : Antihypertenseurs
- IV- PS4 : Médicaments neurologiques
- V- PS5 : Médicaments métaboliques
- VI- PS6 : Antalgiques
- VII- PS7 : Contraceptifs, ménopause
- VIII- PS8 : Anticancéreux
- IX- PS9 : Antithrombotiques
- X- Mur des moyens mnémotechniques
- XI- A connaître pour les partiels +++

Avant-propos

Bienvenue en **pharmacologie** (#matièreduSheitan) ! J'ai essayé de faire un polycopié complet comprenant tous les cours de pharmaco spé, avec des moyens mnémotechniques et des petits tableaux récap ! Ce n'est clairement pas la matière la plus simple du semestre, mais c'est une matière très importante pour la suite... (donc en vrai bénéf +++).

Pour la pharmaco générale, les questions sont redondantes ++ au partiel, donc ne perdez pas de temps à travailler cette partie (perso j'ai travaillé sur les fiches d'un pote, c'est les mêmes cours qu'en P1, les questions d'annales sont identiques). La partie sur laquelle vous devez vous concentrer correspond donc à la pharmaco spé. Vous verrez certains cours sont simples et faciles à apprendre, d'autres beaucoup plus chiant (antibiotiques pour ne pas te citer...). Pour les supports : vous avez ce merveilleux poly, le poly de Bahia et d'autres fiches sur C2SU (ou les diapos...).

Faut-il aller aux ED ? Bonne question, certains profs expliquent bien, donc c'est top ! (mais d'autres un peu moins...). Perso, j'ai fait quelques ED et ça m'a bien aidé (et ce n'est pas très grave, si vous n'avez pas vu le cours avant, je n'ai jamais vu aucun cours avant d'y aller, mais ça me permettait d'avoir une première approche à chaque fois). Dans tous les cas, tous les ED sont remis sur SIDES. Il est **ULTRA IMPORTANT de les faire**, car 30% des questions du partiel sont repris des ED !!!!

Faut-il regarder les cours ? Encore une fois ça dépend des profs, certains lisent leurs diapos (bonjour l'ennuie...). Mais d'autres donnent vraiment les clés pour comprendre cette matière très fastidieuse ! Checkez les vidéos rapidement pour vous faire une idée à chaque fois !

Pour le partiel : sachez qu'il y a quasi le même nombre de questions pour chaque chapitre, et ça c'est incroyable ! (Surtout si vous souhaitez faire des impasses...). Je vous conseille de faire et refaire les annales, car il y a des redondances. Faites attention, les modalités de l'épreuve ont changé pour notre année (2022) : on a eu 4 DP et 30 Qi (au lieu de 50 Qi les années précédentes).

Les petits + : les vidéos YouTube linExplains ou celles de Dr Astuce pour les petits moyens mnémotechniques / le livre « Médicaments l'essentiel pour l'IECN ».

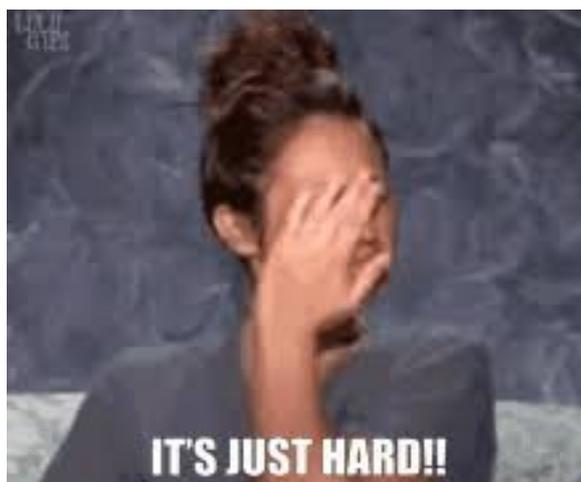
Voilà, il ne me reste plus qu'à vous souhaiter bon courage <3

	Items	1 ^{er} tour	2 ^e tour	3 ^e tour	ED	Annales
1	PS1 : Anti-infectieux Partie 1 : antibiotiques					
2	PS1 : Anti-infectieux Partie 2 : Antiviraux					
3	PS1 : Anti-infectieux Antiparasitaires					
4	PS1 : Anti-infectieux Antifongiques					
5	PS2 : Anti-inflammatoires AINS					
6	PS2 : Anti-inflammatoires Corticoïdes					
7	PS2 : Anti-inflammatoires Immunosuppresseurs					
8	PS3 : Antihypertenseurs Partie 1 : Inhibiteurs calciques et bêta bloquants					
9	PS3 : Antihypertenseurs Partie 2 : Diurétiques					
10	PS3 : Antihypertenseurs Partie 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2					
11	PS4 : médicaments neurologiques Partie 1 : Neurotransmetteurs centraux					
12	PS4 : médicaments neurologiques Partie 2 : Psychotropes					
13	PS5 : médicaments métaboliques Partie 1 : Hypolipémiants					
14	PS5 : Médicaments métaboliques Partie 2 : Médicaments du diabète					
15	PS6 : Antalgiques					
16	PS7 : Contraceptifs, ménopause					
17	PS8 : Anticancéreux					
18	PS9 : Antithrombotiques Partie 1 : Antiagrégants plaquettaires					
19	PS9 : Antithrombotiques Partie 2 : Anticoagulants					
20	PS9 : Antithrombotiques Partie 3 : Fibrinolytiques					

PS1 - ANTI-INFECTIEUX

Clairement le pire chapitre de pharmaco, il est long et difficile. Prenez le temps de le voir, revoir, et encore re-revoir pour qu'il reste bien ancrer dans vos esprits... (les questions dans les annales sont d'ailleurs assez difficiles pour ce chap). Bon courage <3

PS : Bien connaître les effets indésirables +++, quand il faut adapter la dose posologique pour l'IR et les spectres d'action à chaque fois !!!!



Niveau de difficulté : 5/5

Temps estimé : +++

Partie 1 : Antiviraux

Partie 2 : Antifongiques

Partie 3 : Antiparasitaires

Partie 4 : Antibiotiques

Partie 1 : Antiviraux

Introduction	<ul style="list-style-type: none"> - De nombreux traitements antiviraux sont apparus ces dernières années - Ils ont permis une modification substantielle de la mortalité et de la morbidité due au VIH ou aux virus des hépatites - Ils sont associés à des effets indésirables à connaître et à certaines interactions médicamenteuses à prendre en compte - Concentration inhibitrice 50 (CI50), in vitro = concentration réduisant de 50% la production virale en culture cellulaire → c'est ce qui permet de déterminer la sensibilité (S/R) d'une souche virale - Effet sur modèles animaux, in vivo, ne présument pas nécessairement de l'effet chez l'Homme
---------------------	--

ANTI-HERPESVIRIDAE

Anti-herpesviridae	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aciclovir / valaciclovir ■ Famciclovir ■ Gancyclovir / valganciclovir ■ Foscarnet ■ Cidofovir 	<table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #e0e0e0;">Virus</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">CI50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSV-1</td> <td>0,02-0,9 µg/ml</td> </tr> <tr> <td>HSV-2</td> <td>0,03-2,2 µg/ml</td> </tr> <tr> <td>VZV/EBV</td> <td>0,8-4,0 µg/ml</td> </tr> <tr> <td>CMV/HHV-6</td> <td>> 20 µg/ml</td> </tr> </tbody> </table>	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
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											

Aciclovir / valaciclovir (= prodrogue)	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : HSV-1 ; HSV-2 ; VZV - Pharmacocinétique : <p>>>> A- Biodisponibilité PO aciclovir 10%, valaciclovir +++ (*5) : donc bonne biodisponibilité pour la prodrogue valaciclovir et moins bonne biodisponibilité pour l'aciclovir, voies OPH et cutanée</p> <p>>>> D- Bonne diffusion tissulaire dans le LCR (ratio d'AUC 25%)</p> <p>>>> M/E M 15%, T1/2 élimination plasmatique 2,5h intracellulaire 1h, élimination rénale 60-90% sous forme inchangée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmacodynamie : l'aciclovir est un analogue nucléosidique qui inhibe de manière compétitive l'ADN polymérase virale. Il bloque donc l'élongation de la chaîne d'ADN viral - Caractéristiques pharmacologiques : Les CI50 sont basses pour le HSV-1 et très élevée pour le HHV-6 (c'est pourquoi on n'utilise pas ces molécules dans ce type d'infection virale). - Mécanismes de résistance : <p>1/ Gènes de la tyrosine kinase virale, qui a une activité nulle ou diminuée ++ (enzyme nécessaire pour rendre la molécule active)</p> <p>2/ Gènes de l'ADN polymérase (plus rare)</p> <p>Les situations à risque d'émergence de résistance sont : les sujets IMND, les traitements prolongés, les situations de sous-dosage. C'est ce qui explique que les traitements chez l'IMND nécessitent des doses adaptées par voie IV (pour le VZV).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables : Néphrotoxique +++ ET neurologique + Effets dose-dépendants (concentrations sériques élevées) <ul style="list-style-type: none"> - Cristallisation intra-tubules rénaux (IR réversible) - Toxicité neurologique (délire, tremblements, coma) retardée 2 à 4 J/pic sérique <p>>>> Facteurs de risque : dose élevée, voie IV, IR et hydratation insuffisante : adaptation posologique chez l'IR +++</p> <p>Effets non-dose-dépendants : réactions immunoallergiques (éruptions cutanées)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation pendant la grossesse : données rassurantes. Utilisation chez la femme enceinte possible si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels. <p>>>> Interactions médicamenteuses = autres médicaments néphrotoxiques</p>
---	---

<p>Famciclovir</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : HSV-1 ; HSV-2 ; VZV (identique aciclovir) - Pharmacocinétique : A – Biodisponibilité orale 70% M/E M 10%, T1/2 élimination plasmatique 2h, T1/2 élimination IC 7-20h, E rénale 90% - Pharmacodynamie : >>> Prodrogue du penciclovir qui est la molécule active >>> Action identique à l'aciclovir, activité inhibitrice 100* plus faible, stabilité + grande >>> Résistance croisée avec aciclovir in vitro - Effets indésirables : >>> Bonne tolérance (idem aciclovir mais pas d'IR rapportée) >>> Manque de recul +++ car peu utilisé
<p>Ganciclovir</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : Tous les herpesvirus (y compris les HSV/VZV aciclovir R) - Pharmacocinétique : >>> A : biodisponibilité orale ganciclovir <10%, valganciclovir 60% >>> D : diffusion large dont LCR (ratio concentrations 50%) et œil >>> M/E : T1/2 élimination plasmatique 2 à 4h, T1/2 élimination IC > 24h, E rénale > 90% - Pharmacodynamie : >>> Analogue nucléosidique (guanosine), structure proche de l'aciclovir >>> Ralentit l'élongation virale >>> 100x plus actif sur le CMV que l'aciclovir - Résistance : Mutation du gène de l'UL97 ou de gène de l'ADN polymérase virale - Effets indésirables : Myélotoxicité +++ dose dépendante, réversible après l'arrêt : neutropénie conduisant à l'arrêt 1 fois/5, thrombopénies, anémies → Effet toxique additif avec médicaments hématotoxiques < 500/mm3 Effets neurologiques : rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, paresthésies Effets digestifs : nausées, perturbations bilan hépatique - Interactions médicamenteuses : >>> Imipénème : augmente risque convulsion >>> Médicaments myélotoxiques
<p>Cidofovir</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : HSV, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV8, adénovirus, poxvirus, polyomavirus, papillomavirus - Pharmacocinétique : >>> A : uniquement IV (coadministré avec probénécide) >>> M/E : activation par diphosphorylation (enzyme cellulaire), E 100% rénale, T1/2 = 2.2h en association avec probénécide (réduction excrétion tubulaire, prévention toxicité rénale). - Pharmacodynamie : Analogue de la cytidine, inhibition ADN polymérase virale - Effets indésirables : Néphrotoxicité (toxicité tubulaire proximale) Oculotoxicité Neutropénie Éruptions cutanées, alopecie - Interactions médicamenteuses : avec le probénécide qui inhibe sécrétion tubulaire

Foscarnet	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : Tous les herpesvirus (y compris les HSV/VZV acyclovir R), VIH, VHB +/-) - Pharmacocinétique : Variabilité inter et intra-individuelle >>> A : biodisponibilité orale 12-22%, uniquement IV >>> D : diffusion dont LCR, fixation osseuse avec relargage +/- long >>> M/E : décroissance plasmatique, 2 phases : T1/2 : 3 à 6h puis T1/2 : 88h, E rénale > 80% - Pharmacodynamie : Analogue de pyrophosphate (inhibition ADN polymérase virale), pas de phosphorylation préalable - Effets indésirables : IR fréquente (nécrose tubulaire aiguë ou néphrite interstitielle) Toxicité hématologique (anémie modérée très fréquente, thrombopénie, neutropénie) Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphorémie fréquentes Ulcérations muqueuses (génétales chez l'homme, rare femme) Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses : Médicaments néphrotoxiques (furosémide +++)
------------------	---

ANTIRÉTROVIRAUX

Mécanismes d'action	<p>Le diagramme illustre le cycle de la rétrovirus et les points d'action des antirétroviraux. Les étapes principales sont : 1. FIXATION CORECEPTEURS (inhibiteurs CCR5, CXCR4, enfurvitide). 2. FUSION VIRUS-CELLULE. 3. INHIBITEURS DE L'INTEGRASE (graviir). 4. MATURATION (inhibiteurs de la maturation). 5. INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTEASE INVERSE (antiprotéases). 6. INHIBITEURS DE LA FIXATION CD4. 7. INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTEASE INVERSE (antiprotéases). Le diagramme est attribué à PHARMACOMédicale.org.</p>
----------------------------	--

INTI	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VIH1, VIH2, VHB (ténofovir, lamivudine, emtriciabine) - Pharmacocinétique : >>> A : biodisponibilité entre 50% et >90% >>> D : bonne diffusion. Passage dans LCR variable → zidovudine > abacavir / emtricitabine > autres >>> M/E : peu métabolisés au niveau hépatique et élimination rénale (sauf abacavir, zidovudine) T1/2 plasmatique < 3h, T1/2 IC 16-50h - Pharmacodynamie : >>> Inhibition compétitive de la transcriptase inverse (transcription ADN viral en ADN proviral simple brin) après phosphorylation IC (3 phosphorylations par enz cellulaires, non virales) >>> résistance par mutation de la transcriptase inverse - Effets indésirables : Toxicité mitochondriale : (car inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale) Myalgies, asthénie, lipotrophie, neuropathies périphériques, acidose lactique, stéatose +++ Hypersensibilité : risque accrue si HLA-B5701 + avec abacavir (à rechercher) - Interactions médicamenteuses : >>> faibles avec autres médicaments >>> Possibles entre INTI et avec inhibiteur de protéases boostés au ritonavir >>> Médicaments hématotoxiques avec zidovudine, néphrotoxiques avec ténofovir, neurotoxiques avec didanosine ou stavudine
-------------	--

<p style="text-align: center;">INNTI</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VIH1 uniquement - Pharmacocinétique : >>> A : biodisponibilité variable >>> M/E : M hépatique (CYP3A4 +++, 2C9, 2C19), E rénale faible, T1/2 plasmatique 30-60h - Pharmacodynamie : >>> Inhibition directe et non-compétitive de la transcriptase inverse >>> Pas d'activation nécessaire, pas d'action sur ADN polymérase eucaryotes (pas tox. Mitochondriale) - Effets indésirables : Hépatotoxicité Éruptions cutanéomuqueuses (Stevens-Johnson, Lyell possible) Troubles neurologiques (cauchemars, vertiges, troubles de l'humeur) - Interactions médicamenteuses : >>> Fréquentes : inducteurs enzymatiques >> importance dosage >>> Rifampicine (association CI ou non recommandé sauf avec éfavirenz) >>> Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne >>> Pilules contraceptive >>> Statines >>> Antifongiques azolés >>> Millepertuis (Contre-indiqué)
<p style="text-align: center;">Inhibiteurs de protéase</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VIH-1 uniquement - Pharmacocinétique : >>> A : biodisponibilité 80% pour darunavir (avec ritonavir) >>> D : bonne pour darunavir ; diffusion bonne dans liquide séminale mauvaise dans LCR pour Atazanavir >>> M/E – M hépatique (CYP3A4), E hépatique, T1/2 6-15h - Pharmacodynamie : >>> Inhibition de la protéase virale empêchant formation des particules virales >>> Ritonavir = fonction booster - Effets indésirables : Digestifs Métaboliques : hyperTG Cristalluries, lithiases - Interactions médicamenteuses : >>> Rifampicine, antifongiques azolés, macrolides, IPP, statines, IMNS, corticoïdes, morphiniques, antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)
<p style="text-align: center;">Inhibiteur d'intégrase</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VIH - Pharmacocinétique : >>> A : biodisponibilité bonne PO, augmentée par prise alimentaire >>> M/E M CYP3A4 et UGT1A1, E hépatique, T1/2 9-12h - Pharmacodynamie : >>> inhibition réversible de l'intégrase virale - Effets indésirables : Troubles neuropsychiques - Interactions médicamenteuses : >>> Inhibition CYP3A4 ET P-GP par cobicistat >>> Peu d'interactions (peuvent être victimes d'inhibition ou d'induction) >>> Certains antirétroviraux

<p>Inhibiteurs de fusion / d'entrée</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VIH1 et VIH2 (tropisme CCR5) pour maraviroc, VIH1 pour enfuvirtide - Pharmacocinétique : >>> A : maraviroc voie PO, enfuvirtide voie SC >>> M/E : M CYP3A4 pour le maraviroc, peptidases pour enfuvirtide - Pharmacodynamie : >>> Inhibition de CCR5 (maraviroc) ou de CXCR4 (enfuvirtide) - Effets indésirables : >>> Réactions au niveau des sites d'injections pour enfuvirtide >>> Nausées, fatigue, diarrhées, atteinte hépatique pour maraviroc - Interactions médicamenteuses : >>> Pas d'interactions pour enfuvirtide >>> Médicaments agissant sur CYP3A4 pour maraviroc : rifampicine, antifongiques azolés, clarythromycine, ritonavir
<p>Antirétroviraux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 2 INTI + INNTI OU - Inhibiteur de protéase boosté par ritonavir OU - Inhibiteur d'intégrase
Antiviraux d'action directe contre VHC	
<p>Antiviraux d'action directe contre VHC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de protéase NS3/4A (-prévir) - Inhibiteurs de la NS5A (-asvir) - Inhibiteurs de la NS5B (-buvir)
<p>Inhibiteurs de protéase NS3/4A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VHC (efficacité de la molécule dépend du génotype) - Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité Per Os à 70% >>> M/E : M CYP3A4, E biliaire, T1/2 à 42h selon la molécule - Pharmacodynamie : Inhibition directe de la sérine protéase NS3/4A - Effets indésirables : Nausées, céphalées, asthénie, diarrhées Troubles du rythme cardiaque - Interactions médicamenteuses : >>> Siméprévir, paritaprévir / ritonavir, grazoprévir inhibe CYP3A4 >>> Recherche systématique des interactions lors des RCP >>> > si patients co-infectés VIH et traités >>> Statines, IMNS, anticoagulants directs, Traitement de substitution
<p>Inhibiteurs de NS5B et NS5A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VHC (efficacité de la molécule dépend du génotype) - Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité Per os 50 à 70% >>> M/E : M CYP3A4 sauf sofosbuvir et Ombiasvir, E biliaire sauf sofosbuvir qui a une E rénale, T1/2 à,5 à 47h selon la molécule - Pharmacodynamie : Inhibition de la polymérase NS5B ou NS5A - Effets indésirables : Nausées, céphalées, asthénie, diarrhées Troubles du rythme cardiaques (sofosbuvir)

	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions médicamenteuses : >>> Ombitasvir, dasabivir UGT1A1 >>> Recherche systématique des interactions lors des RCP >>> Statines, IMNS, Anticoagulants directs, traitement de substitution
AUTRES ANTIRÉTROVIRAUX DES HÉPATITES	
Types d'antirétroviraux	<ul style="list-style-type: none"> - Interféron alpha - Ribavirine - INTI (cf. supra)
IFN-alpha et PEG-IFN-alpha	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VHB, VHC - Pharmacocinétique : voie SC - Pharmacodynamie : >>> inhibition indirecte de la réplication virale >>> Suppression de la prolifération cellulaire >>> Activités immunomodulatrices - Effets indésirables : = ceux des IFN Syndrome grippal Toxicité hématologique Dépression
Ribavirine	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : VHC, VHE - Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité Per os 45 à 65% >>> M/E : M important, E rénale, T1/2 longue à 300h - Pharmacodynamie : Analogue nucléosidique (guanosine) - Effets indésirables : Atteintes hématologiques +++ (anémie hémolytique) Anorexie Dépression Myalgies
Antigrippaux	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre : virus de la grippe A et B - Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité Per os 75% >>> D : bonne diffusion M/E : E urinaire - Effets indésirables : Nausées, vomissements, sensations vertigineuses Urticair, œdème facial (Zanamivir, oseltamivir, peramivir) - Interactions médicamenteuses : Peu importantes et peu probables Adaptation à la fonction rénale pour oseltamivir <i>NB : oseltamivir est indiqué en curatif et en prophylaxie, l'oseltamivir est utilisé par PO. Le Zanamivir est utilisé par voie inhalée, le zanamivir est indiqué uniquement en curatif.</i>
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - L'arsenal thérapeutique est en augmentation quasi-constante en ce qui concerne les antiviraux - Après le traitement contre le VIH, la classe des antiviraux a subi une « révolution » avec l'apparition des antiviraux directs contre le VHC permettant des taux de guérison à + de 90% - Un certain nombre de ces médicaments présentent des interactions à connaître et à prendre en compte

HSV-1	HSV-2	VZV	CMB, EBV, HHV6, HHV8, adénovirus, paxvirus, polyomavirus, papillomavirus
Aciclovir (valaciclovir)	Aciclovir (valaciclovir)	Aciclovir (valaciclovir)	/
Famciclovir	Famciclovir	Famciclovir	/
Ganciclovir	Ganciclovir	Ganciclovir	Ganciclovir
Cidofovir	Cidofovir	Cidofovir	Cidofovir
Foscarnet	Foscarnet	Foscarnet	Foscarnet

VIH-1	VIH-2	VIH	VHB	VHC	VHE
INTI*	INTI	Inhibiteurs d'intégrase (raltégravir)	INTI	Inhibiteur de protéase NS3/ 4A (-prévir)	Ribavirine
INNTI*	/	/	IFN- α et PEG-IFN- α	Inhibiteur de la NS5A (-asvir)	/
Inhibiteurs de protéase (darunavir, ritonavir)	/	/	Ribavirine	Inhibiteur de la NS5B (-buvir)	/
Inhibiteurs de fusion / d'entrée (maraviroc, enfuvirtide)	/	/	/	IFN- α et PEF-IFN- α	/
/	/	/	/	Ribavirine	/

INTI* = Ténofovir, Lamivudine, Emtriciabine, Zidovudine, abacavir

INNTI* = Efavirenz, Etravirine, Névirapine, Rilpivirine

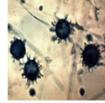
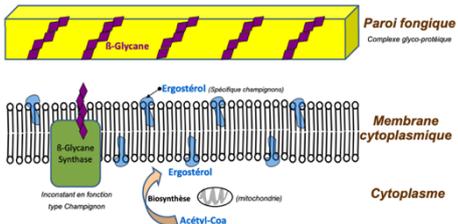
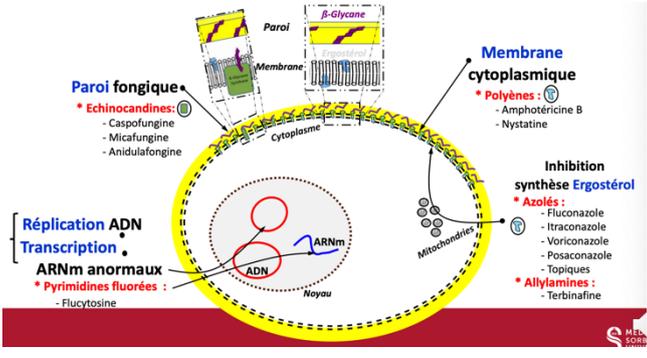
Antiherpesviridae
Aciclovir / Valaciclovir
Famciclovir
Ganciclovir / valganciclovir
Foscarnet
Cidofovir

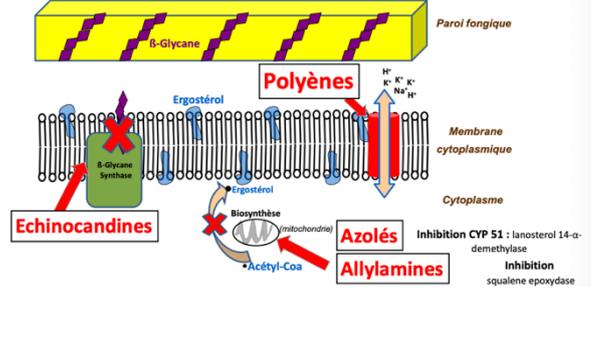
Antirétroviraux
INTI
INNTI
Inhibiteur de protéase
Inhibiteur d'intégrase
Inhibiteur de fusion / d'entrée

Cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments contre le VIH
CYP 3A4 pour toutes les classes sauf les INNTI
CYP 3A4 (+++) mais aussi 2C9 et 2C19 pour INNTI

Médicaments nécessitant une adaptation posologique en cas d'IR (DFG > 30 ml/min)
- Oseltamivir
- Aciclovir

Partie 2 : Antifongiques

<p>Introduction</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infections fongiques représentent 5 à 10% des infections dans les pays développés - Elles sont en augmentation en raison des pratiques médicales et chirurgicales : plus de prothèses, plus d'IMND, plus d'antibiothérapie) large spectre ...
<p>Trois grandes familles de champignons</p>	<p>Il existe 3 grandes familles de champignons : les levures, les filamenteux et les Dimorphiques.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Levures : Unicellulaire</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Candida • Cryptococcus • Malassezia </div> <div style="text-align: center;"> <p>Filamenteux : Pluricellulaire</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Aspergillus • Dermatophytes • Fusarium </div> <div style="text-align: center;"> <p>Dimorphique : Filaments (culture) / Levures (tissu)</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Histoplasma • Coccidioides • Blastomyces </div> <div style="text-align: center;"> <p>Autres : Pneumocystose</p>  </div> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;"><i>En fonction morphologie</i></p>
<p>Mycoses superficielles VS mycoses systémiques</p>	<p>Cliniquement, ces champignons sont de 2 types d'atteinte :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mycoses superficielles : <ul style="list-style-type: none"> - Peau, cuir chevelu, plis cutanés, ongles, muqueuses buccales et génitales - Infections à Dermatophytes, Malassezia ou à Candida albicans - Traitements topiques +/- associés à un traitement systémique ■ Mycoses systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - Organes profonds (poumon, méninge, cœur, foie-rate, fongémie...) - Infection à Candida albicans et non albicans, Aspergillus fumigatus, Cryptococcus, Fusarium, Zygomycetes et champignons Dimorphiques - Contexte IMNS (hémopathies, transplantation, VIH, diabète, greffe de moelle, neutropénie, chimiothérapies, corticothérapie) - Rupture de la barrière cutanéomuqueuse (brûlure sévères cathéters vasculaires, alimentation parentérale, dialyse, chirurgie abdominale) - Traitement systémique prolongé, restauration immunité et traitement des facteurs favorisants ou déclenchants
<p>Mécanisme d'action (1)</p>	<p>Les champignons possèdent une membrane cytoplasmique composée d'ergostérol, de Bêta-Glycane synthase qui produit des B-Glycane (élément majeur de la composition de la paroi fongique).</p> <div style="text-align: center;"> <p>Enveloppe cellulaire fongique :</p>  </div>
<p>Mécanisme d'action (2)</p>	<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 1; padding-left: 20px;"> <p>Certains molécules agissent sur la paroi fongique en inhibant la B-Glycane synthase (rôle des échinocandines). D'autres agissent au niveau de la membrane plasmique comme les polyènes. Enfin, certains inhibent la synthèse d'ergostérol → inhibition donc de la membrane cytoplasmique, comme les azolés. La flucytosine inhibe la réplication et la transcription de l'ADN.</p> </div> </div>

<p>Mécanisme d'action (3)</p>	<p>Inhibition de la Bêta glycane synthase par les échinocandines qui sont responsables de la baisse de production des bêta glycane et donc une absence de renouvellement de la paroi fongique. Les azolés inhibent le CYP 51 → inhibition de la synthèse des ergostérol. Les polyènes agissent aussi sur la membrane cytoplasmique.</p> 																																																																																																																														
<p>Spectre des principaux antifongiques</p>	<table border="1" data-bbox="462 593 957 929"> <thead> <tr> <th>Différents Antifongiques</th> <th>AmphoB, SFC</th> <th>Fluco</th> <th>Itra</th> <th>Vorico</th> <th>Posaco</th> <th>Candines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">LEVURES</td> </tr> <tr> <td>Candida Albicans</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Candida Tropicalis, Parapsilosis, Dubliniensis, lusitanae</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Candida Krusei</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Candida Glabrata</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Cryptococcus Neoformans</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td colspan="7">FILAMENTEUX</td> </tr> <tr> <td>Aspergillus Fumigatus</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Aspergillus Niger, Fluvus</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Aspergillus Terreus</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Fusarium spp.</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Zygomycètes (Mucorales)</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Dermatophytes</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td colspan="7">DIMORPHIQUES</td> </tr> <tr> <td>Histoplasma Capsulatum</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Coccidioides immitis</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> <tr> <td>Blastomyces dermatidis</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> <td>Actif</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rectangle rouge = médicaments inactifs sur les espèces fongiques. Rectangle violet = substance active et fongicide Rectangle noire = molécule active et fongistatique Rectangle en pointillés = molécules avec activité aléatoire. Les polyènes sont sensibles sur la plupart des champignons (pas le cas des azolés).</p>	Différents Antifongiques	AmphoB, SFC	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines	LEVURES							Candida Albicans	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Candida Tropicalis, Parapsilosis, Dubliniensis, lusitanae	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Candida Krusei	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Candida Glabrata	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Cryptococcus Neoformans	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	FILAMENTEUX							Aspergillus Fumigatus	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Aspergillus Niger, Fluvus	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Aspergillus Terreus	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Fusarium spp.	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Zygomycètes (Mucorales)	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Dermatophytes	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	DIMORPHIQUES							Histoplasma Capsulatum	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Coccidioides immitis	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Blastomyces dermatidis	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif
Différents Antifongiques	AmphoB, SFC	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines																																																																																																																									
LEVURES																																																																																																																															
Candida Albicans	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Candida Tropicalis, Parapsilosis, Dubliniensis, lusitanae	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Candida Krusei	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Candida Glabrata	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Cryptococcus Neoformans	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
FILAMENTEUX																																																																																																																															
Aspergillus Fumigatus	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Aspergillus Niger, Fluvus	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Aspergillus Terreus	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Fusarium spp.	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Zygomycètes (Mucorales)	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Dermatophytes	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
DIMORPHIQUES																																																																																																																															
Histoplasma Capsulatum	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Coccidioides immitis	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
Blastomyces dermatidis	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif	Actif																																																																																																																									
<p>Polyènes</p> <p>Amphotéricine B Nystatine</p>	<p>■ Indication :</p> <p>>>> Spectre très large</p> <p>>>> Traitement topique des candidoses buccales et génitales</p> <p>>>> traitement parentéral d'infections systémiques à <u>Candida</u>, <u>Cryptococcose</u>, <u>Mucormycose</u>, <u>Neutropénie fébrile</u> (en TTT probabiliste), <u>Aspergillose</u> (2nd intention), Dimorphiques</p> <p>■ Pharmacocinétique :</p> <p>>>> <u>A</u> : très faible biodisponibilité, l'administration PO n'est donc qu'à visée topique. Nécessaire de les administrer en IV pour des affections systémiques.</p> <p>>>> <u>D</u> : bonne dans liquide et tissu / mais mauvaise dans œil et LCR (mais efficacité clinique)</p> <p>>>> <u>M/E</u> : Peu connue, varie peu en cas IR ou IH, T1/2 plusieurs J → 1x/J ou 1x/2-3J</p> <p>■ Pharmacodynamie :</p> <p>>>> Fongicide, concentration dépendante, effet post-antifongique</p> <p>>>> Résistance : exceptionnelle malgré un peu plus de 50 ans d'utilisation</p> <p>■ Effets indésirables :</p> <p>Très mal tolérée</p> <p>Lors de la perfusion : fièvre, spasmes, veinites, céphalées, vomissements, hypoTA (surtout si administration rapide) → perfusion lente (25-50%)</p> <p>Déséquilibre ioniques (Hypokaliémie, Hypomagnésémie) → nécessité surveillance : ionogramme</p> <p>Perturbations bilan hépatique → nécessité de surveillance du bilan hépatique</p> <p>Anémies : Nécessité surveillance : NFS / Surtout si associé à Zidovudine (AZT)</p> <p>IR (irréversible si dose cumulée > 4-5 g, Fungizone) → Nécessité surveillance : créatininémie</p> <p>Meilleure tolérance des formes lipidiques (Ambisome, Abelcet, efficacité < 30 ml/min) (30-40%)</p> <p>■ Interactions :</p> <p>>>> <u>Entre différentes molécules allongeant le QT</u> ou provoquant hypokaliémie (Ampho B)</p> <p>→ Ampho B et antiémétiques / quinolones / macrolides</p> <p>→ Ampho B et diurétiques hypokaliémifiants, corticoïdes</p> <p>>>> <u>Entre différentes molécules néphrotoxiques</u> (Ampho B)</p> <p>→ Association Ampho B / aminosides / Tacrolimus ou Ciclosporine</p> <p>>>> <u>Entre différentes molécules hématotoxiques</u> (Ampho B / 5-Flucytosine)</p> <p>→ Association Ampho B / Zidovudine ou 5-Flucytosine / Zidovudine</p>																																																																																																																														

<p style="text-align: center;">Triazolés systémiques</p> <p style="text-align: center;">Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spectre: <ul style="list-style-type: none"> - Fluconazole = spectre le plus large (Candida A + Cryptococcose + Dimorphiques) < Itraconazole (+ Aspergillus) < Voriconazole (+ candida non-A + Fusarium) < Posaconazole = spectre le plus étroit (+ zygomycètes) - Infections systémiques Candida (Fluco), Cryptococcose (Fluco) et Aspergillus (Vorico) - Traitements topiques (autres Azolés avec faible / non-diffusion systémique) ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : bonne biodisponibilité, mais variable selon médicament : Fluco / Posaco (>90%) > Vorico (70%) > Itra (30 gelu-70% solu) >>> D : Extracellulaire liquidienne et LCR (Fluco, Vorico) / Tissulaire, os (Itra, Posaco) >>> M/E : Hépatobiliaire (sauf fluco), T1/2 assez longue > 24h sauf Voriconazole (6h) ■ Pharmacodynamie : Fongistatique <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition CYP51 (équivalent fongique du CYP2A4) - Résistance : augmentation production cible → amplification génique ou surexpression ERF11 ; ou modification de la cible (ERG11, lanosterol, 14-alpha-demethylase) - Production Pompes Efflux qui sont produits par les champignons (fait ressortir de la cellule les triazolés) ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> Bien tolérée Effets gastro-intestinaux bénins (les + fréquents) Allergie et Toxidermie Toxicité hépatique ++ : nécessité surveillance : bilan hépatique Très nombreuses interaction médicamenteuses pharmacocinétiques : à cause des inhibiteurs et substrats CYP 450 3A4 (itra, Vorico, Posaco) ; inhibiteurs CYP 450 2C9 (Fluco) Voriconazole : <ul style="list-style-type: none"> Toxicité oculaire / Troubles visuels Toxicité neurologique / Confusions – Hallucinations Phototoxicité Toxicité cardiaque → Itraconazole ■ Contre-indications : <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Associations médicamenteuses qui donnent lieu à des interactions
<p style="text-align: center;">Échinocandines</p> <p style="text-align: center;">Caspofongine Micafongine Anidulafongine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indication : <ul style="list-style-type: none"> - Spectre : Candida spp. ; Aspegillus spp. (Pas actifs sur les mucorales) - Traitement parentéral d'infections systémiques à Candida (et Aspergillus) - Traitement probabiliste des neutropénies fébriles ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : Très mauvaise biodisp (<5% PO) / Systémique (IV) >>> D : Bonne dans Tissus / mauvaise dans œil, os et LCR >>> M/E : métabolisme et/ou élimination hépatobiliaire, T1/2 10-24h ■ Pharmacodynamie : <ul style="list-style-type: none"> - Fongicide sur Candida, fongistatique sur Aspergillus Résistance = mutation cible β-(1,3) D-glucane synthase ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> Très bien tolérée (<3% de personnes ayant dû arrêter ces traitements pour EI dans les essais) Effets gastro-intestinaux bénins (les + fréquents) Thrombophlébite Toxicité hépatique : nécessité surveillance → bilan hépatique

<p>5-Flucytosine</p> <p>Flucytosine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indication : Spectre étroit <ul style="list-style-type: none"> - Utilisée exclusivement en association à <u>l'Ampho B ou au Fluconazole</u> dans la cryptococcose ■ Pharmacocinétique : >>> A : très bonne biodisponibilité >>> D : Bonne liquidienne (LCR ++), os, bile >>> M/E : rénale inchangée, T1/2 3-6 heures → d'où plusieurs administrations par jour x/J ■ Pharmacodynamie : <ul style="list-style-type: none"> - Plutôt fongistatique - Résistance : apparition RAPIDE +++ / donc la molécule n'est JAMAIS utilisée EN MONOTHÉRAPIE → Mutation cible (Cytosine perméase, cytosine désaminase, Thymidilate synthase...) ■ Effets indésirables : Effets gastro-intestinaux bénins (les + fréquents) Hématologique (thrombopénie, neutropénie, anémie surtout quand associé à Zidovudine) → nécessité surveillance : NFS-plaquette, surveillance taux sérique Flucytosine Toxicité hépatique → nécessité surveillance : bilan hépatique
<p>Allylamines</p> <p>Terbinafine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indication : Indiquée pour les dermatophytoses cutanées, les onychomycoses et les candidoses cutanées ■ Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité (70%) >>> D : lipophile et Kératinophile >>> M/E : 70% rénale sous forme métabolisés, T1/2 17h ■ Pharmacodynamie : Fongicide ■ Effets indésirables : Effets gastro-intestinaux bénins (les + fréquents) Toxicité hépatique Allergie et Toxidermie Trouble du goût
<p>Interactions médicamenteuses avec les azolés (inhibiteurs CYP3A4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Interactions médicamenteuses : Pharmacocinétique au niveau... <ul style="list-style-type: none"> - De l'absorption - Du métabolisme inhibiteurs CYP ● de l'absorption <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biodisponibilité variable (acidité, nourriture) ▪ Influence de l'alimentation sur la concentration des triazolés <ul style="list-style-type: none"> - fluconazole ↔ - itraconazole gélule ↑ - intérêt pH acide - itraconazole solution ↓ - voriconazole ↓ - posaconazole ↑ ● du métabolisme Inhibiteurs CYP ■ Interactions médicamenteuses : Pharmacodynamiques entre antifongiques <ul style="list-style-type: none"> - Antagonisme - Synergie

	<p>Antagonisme : Entre deux antifongiques agissant sur la même cible => Polyènes et Triazolés (diminution production ergostérol)</p> <p>Synergie : Entre deux antifongiques pour obtenir meilleure efficacité fongicide => Polyènes et flucytosine sur candida et cryptococcus => Triazolés et flucytosine sur candida et cryptococcus</p> <p>Pharmacodynamiques avec d'autres molécules ...</p> <p>■ Interactions médicamenteuses avec les azolés (inhibiteurs CYP3A4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine, alcaloïde vasoconstricteur de l'ergot de seigle: nécrose extrémités • Immunosuppresseurs: néphrotoxicité • Statines: rhabdomyolyse • Médicaments à risque de torsades de pointes: pimozide, halofantrine, luméfántrine • Dépresseurs respiratoires: alfentanil, sufentanil, oxycodone, midazolam, ... • Chimio: bortezomib, docetaxel, ITK • Apixaban, rivaroxaban: risque de saignement • Colchicine • Dompéridone • ... <p style="text-align: right;">Méfiez-vous, vérifiez !</p>
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Les infections fongiques sont en augmentation en raison de la modification de la PEC thérapeutique - Il est nécessaire de connaître les grandes classes (ampho B, triazolés, échinocandines) - Se méfier des interactions médicamenteuses avec les azolés

Classe :	Polyènes	Triazolés systémiques	Échinocandines	5-Flucytosine	Allylamines
Mode D'action :	Membrane cytoplasmique	Inhibition synthèse Ergostérol	Paroi fongique	Action sur réplication ADN	Inhibition synthèse Ergostérol
	Amphotéricine B Nystatine	Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	Caspofongine Micafongine Anidulafongine	Flucytosine	Terbinafine
Spéctre :	<i>Actifs sur cryptocoque, Candida, mucormyose, aspergillose</i>	<i>Même spéctre que polyènes</i>	<i>Actifs sur toutes les candidoses + Aspergillus</i>	<i>Cryptococcose (en association avec Ampho B ou Fluco)</i>	<i>Dermatophytoses cutanées, onychomycoses, candidoses cutanées</i>

Neutropénie fébrile	Amphotéricine B
Candidoses systémiques	Amphotéricine B Fluconazole / Voriconazole Echinocandine
Aspergillose invasive	Voriconazole IV ++ Amphotéricine B Caspofongine OU posaconazole
Cryptococcose, histoplasmosse, mucormyose	Amphotéricine B associée à 5-Flucytosine
Mycoses superficielles	Dérivés azolés
Pneumocystose	Cotrimoxazole / atovaquone

Partie 3 : Antiparasitaires

<p>Introduction</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les parasites sont des organismes eucaryotes, vivant obligatoirement aux dépens d'un hôte, au moins une partie de leur existence - Cycle parasitaire : suite des transformations se déroulant dans un ordre précis, que doit subir un parasite de la naissance au stade adulte - Hôte définitif : héberge les formes sexuées du parasite - Hôte intermédiaire : héberge les formes larvaires asexuées du parasite
<p>Protozoaires / Métazoaires</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Protozoaires Organisme unicellulaire, 10⁻² m</p> <ul style="list-style-type: none"> o Giardia (Giardiose) o Trichomonas o Toxoplasma o Cryptosporidia o Isospora o Microsporidia o Entamoeba (Amibiase) o Plasmodium (Paludisme) o Trypanosomiasis (Trypanosomiase) o Leishmaniasis (Leishmaniose) <p>HIV</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>Métazoaires Organisme pluricellulaire, 10⁻² m à 10 m</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Arthropodes</p> <ul style="list-style-type: none"> o Sarcoptes (Gale) o Pediculus (Poux et morpion) o Diptères (Myasis) </div> <div style="width: 50%;"> <p>Vers (Helminthes)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Vers ronds (Nemathelminthes)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Enterobius (Oxyurose) o Toxocara (Toxocarose) o Ascaris (Ascarirose) o Necator / Ancylostoma (Hématoxylose) o Strongyloides (Anguillulose) o Filariés (Filariose) </div> <div style="width: 50%;"> <p>Vers plats (Plathelminthes)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Segmentés (Cestodes)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Taenia (Taeniasis, Cyclosporeose) o Echinococcus (Hydatidose, Chirococcose) </div> <div style="width: 50%;"> <p>Non Segmentés (Trématodes)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Fasciola (Distomatose / douve du foie) o Schistosomes (Bilharziose) </div> </div> </div> </div> </div> </div> </div></div>
<p>LES ANTIPALUDÉENS</p>	
<p>Rappel cycle parasitaire du Plasmodium</p>	<p><i>Le parasite est transmis via la piqûre de l'anophèle femelle. Les sporozoïtes injectés dans le sang du malade atteignent le foie, où ils se transforment en sporozoïtes. Ces derniers se développent et se multiplient au sein d'une même cellule pour donner des schizontes. Si ces derniers éclatent, ils donnent les mérozoïtes (= forme circulante). Ce sont eux qui contaminent les GR. Certains des mérozoïtes peuvent évoluer et donner des gamétocytes.</i></p>
<p>Les antipaludéens</p>	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p>Schizonticides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dérivés quinoléiniques * Amino-4 quinoléines * Amino-Alcools - Dérivés de l'artémisinine - Antimétabolites (Folates) - Antibiotiques - Naphtoquinone </div> <div style="width: 45%;"> <p>Gamétocidocycles Hypnozoïtocides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dérivés quinoléiniques * Amino-4 quinoléines Méfloquine </div> </div>
<p>Mécanisme d'action « schizonticides »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dérivés quinoléiniques : interférence avec l'utilisation de l'Hb par les parasites avec accumulation de métabolites toxiques ■ Dérivés artémisinine : interférence avec l'utilisation de l'Hb par les parasites avec accumulation de métabolites toxiques ■ Anti-folique et Anti-folinique : inhibition du métabolisme de l'acide folique des parasites nécessaire à la synthèse d'ADN (bases pyrimidiques) ■ Naphtoquinone : Inhibition fonction mitochondriale du parasite → interférence synthèse bases pyrimidiques ■ Antibiotiques (cycline) : Interférence avec la synthèse protéique du parasite (SU 30S du ribosome)
<p>Dérivés quinoléiniques : mécanisme d'action</p>	<p>→ Catabolisme hémoglobine → inhibition de l'enzyme hème polymérase (aboutit à l'accumulation d'hémine, qui est toxique pour le parasite.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p>Plasmodium (Cycle Erythrocytaire)</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>Hôte humain</p> </div> </div>

<p>Antifoliques et antifoliniques : mécanisme d'action</p>	<p>→ Métabolisme du folate : action sur le cycle des folates</p> <p style="text-align: center;">Antifoliques et Antifoliniques – Métabolisme du folate</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Cl₅₀ (µmol/l) for FH₂ reductase</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Human</th> <th>Protozoal</th> <th>Bacterial</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trimethoprim</td> <td>260</td> <td>0.07</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>Pyrimethamine</td> <td>0.7</td> <td>0.0005</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>Methotrexate</td> <td>0.001</td> <td>0.1</td> <td>Inactive</td> </tr> </tbody> </table>		Cl ₅₀ (µmol/l) for FH ₂ reductase				Human	Protozoal	Bacterial	Trimethoprim	260	0.07	0.005	Pyrimethamine	0.7	0.0005	2.5	Methotrexate	0.001	0.1	Inactive
	Cl ₅₀ (µmol/l) for FH ₂ reductase																				
	Human	Protozoal	Bacterial																		
Trimethoprim	260	0.07	0.005																		
Pyrimethamine	0.7	0.0005	2.5																		
Methotrexate	0.001	0.1	Inactive																		
<p>Mécanismes de résistance « schizonticides »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dérivés quinoléiniques : <ul style="list-style-type: none"> - Émergence lente mais certains de résistance par le biais de la diminution de l'accumulation dans les vacuoles digestives, et l'efflux par le parasite ■ Dérivés artémisine : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de mécanisme de résistance ■ Anti-folique et Anti-folinique : <ul style="list-style-type: none"> - Rapide, donc pas en monothérapie - Mutation de la cible (dihydroptéroate synthétase, dihydrofolate réductase) ■ Naphtoquinone : <ul style="list-style-type: none"> - Rapide, donc pas en monothérapie - Mutation de la cible (dihydroorate réductase) ■ Antibiotiques : <ul style="list-style-type: none"> - Non pour le paludisme 																				
<p>Prise en charge</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si présence de signes de gravité = artésunate IV - Si présence de vomissements sans signes de gravité = quinine IV - Si pas de signes de gravité, pas de vomissements = antipaludéens PO 																				
<p>Chloroquine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : très bonne biodisponibilité >>> D : fixation dans tissus contenant mélanine (peau, rétine) et GR >>> M/E : rénale après métabolisme hépatique, T1/2 10-30h ■ Résistance : <ul style="list-style-type: none"> - Apparition de <i>nombreuses résistances chez P. falciparum</i> - Début d'apparition de résistances chez P. Vivax ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées, troubles digestifs, fatigue (fréquent) - Domages rétiniens (prolongé), vision floue, trouble accommodation - Réaction psychotique - Toxidermie, prurit (peau noir), dépigmentation cheveux - Collapsus CV, allongement QT (surdosage) - CI en cas de psoriasis, porphyrie, problèmes rétiniens (décompensation) 																				
<p>Méfloquine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : très bonne biodisponibilité (<85%) >>> D : très bonne distribution tissulaire et dans GR >>> M/E : métabolisme hépatique, T1/2 2-4 semaines ■ Résistance : <ul style="list-style-type: none"> - Efficace sur la plupart des P. falciparum résistant à la chloroquine - Émergence de résistance chez P. falciparum (résistance croisée avec Halofantrine) 																				

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Effets indésirables : - Troubles psychiatriques, idée suicidaire, insuffisance hépatique sévère - Troubles digestifs, vision flou (fréquent, bénin) - Allongement QT - CI si ATCD psychiatriques, convulsions, Ins. Hép sévère ■ Interactions médicamenteuses : - PK : Inducteurs 3A4 (rifampicine, efavirenz → sous-dosage), inhibiteurs 3A4 (triazolés → surdosage) - PD : Allongement QT : CI avec Halofantrine / Précautions d'emploi médic allongeant le QT, hypoK - Convulsions : Précautions d'emploi si associé médicament baissent le seuil épileptogène (imipraminique, IRS, neuroleptiques, chloroquine, bupropion, tramadol)
<p>Quinine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pharmacocinétique : >>> A : Très bonne biodisponibilité >>> D : faible diffusion dans LCR mais bonnes dans GR >>> M/E : métabolisme hépatiques Elimin 80% biliaire, 20% rénale inchangée ■ Résistance : Efficace sur la plupart des F. Falciparum résistant à la chloroquine ■ Effets indésirables : « index thérapeutique faible » - Hypoglycémie (augmentation sécrétion insuline par pancréas) - Cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles vision, baisse acuité auditive, nausées et diarrhées) - Allergie, toxidermie - Convulsions - Allongement QT → monitoring obligatoire pendant l'administration - Anémie (hémolytique aigue surtout si déficit G6PD), thrombopénie - Paralysie, aggravation myasthénie - Dysphorie : « ivresse quinique » - Effet quinidine like (surdosage, IV) : Hypotension, troubles conduction, tachycardie ventriculaire <p>NB : l'administration de quinine IV est associée à un risque d'hypoglycémie. Posologie à adapter si présence d'une IR ou d'insuffisance hépatique.</p>
<p>Dérivé artémisine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité >>> D : bonne distribution des GR >>> M/E : Métabolisme hépatique, T1/2 1-2h (intérêt association, luméfanthrine T1/2 2J) ■ Résistance : Non, les + efficaces pour réduire parasitémie ■ Effets indésirables : - Très bien toléré - Hématologique (diminution réticulocytes et neutrophiles, hémolyse retardée) - Perturbations bilan hépatique - Douleurs abdominales, fièvre, diarrhée - Risque toxicité neurologique (chez l'animal à forte dose, non retrouvé chez l'homme)

<p style="text-align: center;">Anti-folates (Proguanil) + Naphtoquinone (Atovaquone)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pharmacocinétique : >>> A : bonne biodisponibilité (améliorée alimentation, Atovaquone, env 20-25%) >>> D : Très bonne distribution dans GR >>> M/E : Hépatobiliaire inchangé T1/2 2-4J (Atovaquone), mixte T1/2 12-15h (Proguanil) ■ Résistance : Très rare (en cas d'association rapide si monothérapie) ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Excellence tolérance (autant d'EI que placebo en préventif) - Digestifs : Nausées, douleurs abdominales - Céphalées, asthénie, Prurit, fièvre, toux - Possible Hématotoxicité et perturbations bilan hépatique - CI en cas d'IR chronique sévère (DFG < 30 ml/min)
<p style="text-align: center;">Doxycycline</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pharmacocinétique : >>> A : très bonne biodisponibilité >>> D : très bonne diffusion tissulaire et intracellulaire >>> M/E : Mixte hépatique et rénale se compensant, T1/2 16-22h ■ Résistance : Non pour le paludisme ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Photosensibilisation - Toxidermie - Douleurs abdominales, nausée, diarrhée, dysphagie, œsophagite - Hématotoxicité ■ Contre-indication : <ul style="list-style-type: none"> - Risque HTIC (rétinoïdes) - Décoloration des dents (enfant < 8 ans) - Femme enceinte (> T2, anomalie bourgeon dentaire et dyschromie dentaire chez enfant) ■ Interactions médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> - PK = diminution biodisponibilité (si augmentation pH gastrique, Chélation par sel de Fe, Al, Mg, Ca)
AUTRES ANTIPARASITAIRES : PROTOZOAIRES (HORS PALU)	
<p style="text-align: center;">Nitro-Imidazolés (Metronidazole) (Tinidazole)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mécanisme d'action : Destruction directe de l'ADN (cassure) secondaire à la production de radicaux libre qui oxydent l'ADN. Prodrogue qui nécessite activation (réduction) ■ Pharmacocinétique : >>> A : très bonne biodisponibilité (>90-95%), existe PO, topique et IV >>> D : Très bonne dans tissus (foie), LCR, liquide séminal et sécrétion vaginale >>> M/E : rénale après métabolisme hépatique, T1/2 6-8h (Metro), et 12h (Tinidazole) ■ Pharmacodynamie : Bactéricide ■ Résistance : <ul style="list-style-type: none"> - Peu rapportée - Différents mécanismes potentiellement impliqués (cf. antibiotiques) : augmentation efflux, diminution capacité d'activation du métronidazole en métabolites toxiques, augmentation capacité de destruction des radicaux

	<p>libres par le micro-organisme, augmentation capacité de réparation de l'ADN</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Très bonne tolérance - Troubles digestifs bénins - Goût métallique - Rare cas neutropénie ou neuropathie ■ Interactions médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> - Concentration diminuée en cas d'association avec inducteurs enzymatiques (Rifampicine...) <p>→ Posologie à ajuster en cas d'IR très sévère (DFG < 15 ml/min) ou d'ins. Hépatique très sévère</p>
<p>Pyriméthamine-sulfadiazine</p> <p>Sulfamides</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spectre : Toxoplasma gondii, Plasmodium ■ Mécanisme d'action : Antimétabolite interagissant avec le métabolisme du folate du parasite et donc de la synthèse des bases puriques ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : Bonne biodisponibilité >>> D : bonne diffusion tissulaire et LCR >>> M/E : rénale après métabolisme hépatique, T1/2 4j (Pyrimeth) et 13h (sulfadiazine) ■ Résistance : Modification de la cible : dihydroptéroate synthétase (S) ou dihydrofolate réductase (P) ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Hématologiques (neutropénie, anémie surtout si déficit G6PD), intérêt supplémentation acide folinique pour prévention hémato toxicité) / surveillance NFS - Troubles digestifs - Toxidermie - Photosensibilisation (Sulfadiazine) - Lithiases urinaires (sulfadiazine) → Prévention par diurèse alcaline abondante ■ Interactions médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> - Hématotoxicité augmente si association antifolates - Augmentation de l'anémie si associé à Zidovudine <p>→ Posologie à ajuster en cas d'IR légère à modérée (DFG 30 à 90 ml/min). Contre-indication en cas IR sévère ou IH sévère</p>
HELMINTHES	
<p>Albendazole</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spectre : Giardia, Trichomonas, Micrisporidia, cestodes... ■ Mécanisme d'action : empêche la polymérisation des microtubules des parasites, en antagonisant la Bêta-tubuline parasitaire (>> homme) : blocage des mécanismes d'absorption nutritive des vers dont le glucose. ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : mauvaise biodisponibilité (5%) mais non nul ! (TTT infestation systémique possible par voie PO) >>> D : bonne diffusion tissulaire (hépatique) et LCR >>> M/E : hépatobiliaire avec un métabolite actif, T1/2 8-12h

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Résistance : Pas d'efficacité sur Fasciola Hepatica (Douve du foie) ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Très bonne tolérance - Troubles digestifs - Hématotoxicité (traitement prolongé) - Toxicité hépatique (traitement prolongé)
<p style="text-align: center;">Praziquantel</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spectre : schistosomes (bilharzioses), trématodes non fasciola, Taenia ■ Mécanisme d'action : Provoque contraction et paralysie spastique associée à la destruction du tégument du parasite (antigène). Facilitation de la réaction immunitaire hôte ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : bonne biodisponibilité (>70%), PO >>> D : bonne diffusion tissulaire, et dans LCR (neurocysticercose) >>> M/E : rénale et biliaire sous forme métabolisé, T1/2 h et 4-6h pour métabolites ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs, myalgies, arthralgies, prurit, fièvre, liés réaction immunitaire hôte - Épilepsies et convulsions (initiation traitement neurocysticercose) ■ Interactions médicamenteuses : Inducteurs enzymatiques : Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone ■ Contre-indication : Cysticercose oculaire (risque cécité, réaction immunitaire hôte)
<p style="text-align: center;">Ivermectine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spectre : Sarcoptes, Pediculus, Strongyloides, Filaridés ■ Mécanisme d'action : ouverture des canaux chlore (glutamate dépendant), uniques aux nématodes et aux arthropodes → paralysie des activités pharyngées, critiques à leur survie ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> >>> A : Bonne biodisponibilité, PO >>> D : bonne diffusion tissulaire >>> M/E : hépato-biliaire stricte, T1/2 50h ■ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Bonne tolérance - Troubles digestifs, myalgies, arthralgies, prurit, fièvre, perturbations du bilan hépatique, hyperéosinophilie liés à la réaction immunitaire de l'hôte suite à la destruction des parasites
<p style="text-align: center;">Conclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les antipaludéens sont au 1^{er} rang des antiparasitaires - Cependant, d'autres molécules sont utilisées fréquemment : pour réaliser u « déparasitage » avant l'administration d'IMNS, pour traiter la gale en institution, pour traiter des poux - Le TTT spécifique des autres helminthiases est souvent du ressort du spécialiste

Partie 4 : Antibiotiques

(Fiche issue d'un lien drive)

ATB	Spectre	PK	PD	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
Pénicillines (G/V/M/A...)	- Cocci gram + - Gram – - Anaérobies	- A : 45-90% biodispo - D : Extracellulaire, mauvaise dans os, œil, tissu et variable dans le LCR - M : Non/peu métabolisé - E : Rénale, $\tau_{1/2} < 2h$	- Bactéricide - Temps-dépendant	- Allergie	
Céphalosporines	- Cocci gram + - Cocci gram – - Anaérobies	- A : Mauvaise -> IV - D : Généralement bonne (os, LCR, poumon...) - M : Non/peu métabolisé - E : Rénale, $\tau_{1/2} < 2,5h$ (Sauf ceftriaxone E. biliaire et $\tau_{1/2} < 8h$)	- <u>Résistance</u> : B-lactamase, modif de la PLP	- Diarrhée (surtout provoqué par les inhibiteurs des β -lactamases) - Toxicité cérébrale (encéphalopathies, convulsion)	- AVK (INR) - Méthotrexate (risque hémato) - Céphalosporine (10% de réaction croisée)
Pénèmes (imipénème, meropénème, ertapénème...)	Large spectre - Gram +/- - Aérobies - Anaérobies	- A : IV/IM - D : Bonne - E : Rénale, $\tau_{1/2} \approx 1h$	- Bactéricide - Temps-dépendant - <u>Résistance</u> : β -lactamase, modif de la cible (PLP), protéines d'efflux et modif de la perméabilité membranaire	- Lithiase biliaire (avec ceftriaxone)	
Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine...)	- Gram +	- A : IV/IM - D : Liquide +, LCR – et teico > vanco dans l'os - M : Non métabolisé - E : Rénale, $\tau_{1/2} = 6-8h$ (vanco) ou $\tau_{1/2} \approx 85h$	- Bactéricide - Temps-dépendant - <u>Résistance</u> : Imperméabilité membranaire, modif de la cible ou leurre (peptide D-Ala-D-Ala)	- Néphrotoxicité - Allergie (Red Man syndrome) - Ototoxicité	- Avec d'autres agents néphrotoxiques (amin, colimycine, furosémide...) - Synergie : glycopeptides + aminosides pour Staph et Entérocoques
Aminosides (gentamicine)	- Gram + - Gram – - Aérobies - Inefficace en milieu acide	- A : IV - D : Liquide +, LCR – - M : Non/peu métabolisé - E : Rénale, $\tau_{1/2} \approx 2-3h$ et jusqu'à 70h si <u>IR</u>	- Bactéricide - Concentration-dépendant - <u>Résistance</u> : Protéines d'efflux, modif de la cible (SSU ribosomale 30s)	- Néphrotoxicité (5-20%) - Ototoxicité - Blocage neuromusculaire (CI si myasthénie)	

<p>Macrolides (érythromycine, télichromycine...)</p>	<p>- Gram + - Anaérobies</p>	<p>- A : Prise per os (biodispo 30-60%) - D : Bonne diffusion tissulaire, \varnothing LCR - M : Partiellement par CYP3A4 - E : Rénale et hépatique, $\tau_{1/2} \approx 1-4h$</p>	<p>- Bactériostatique - Temps-dépendant - Résistance : Imperméabilité de membrane (<i>gram -</i>), modif de la cible (<i>ribosome 50s</i>), protéine d'efflux...</p>	<p>- Troubles digestifs - Allongement QT (torsades de pointes) - Interaction médicamenteuse (avec inhibiteurs cytochromiques) - Hépatotoxicité (télichromycine)</p>	<p>- Inhibiteurs CYP (AVK, statines, immunosuppr., colchicine...) - F-Quinolones (allongement QT)</p>
<p>Lincosamides (clindamycine...)</p>	<p>- Intracell</p>	<p>- A : Prise per os (biodispo 80-90%) - D : Bonne diffusion tissulaire, bonne dans LCR/os - M : Non métabolisé - E : Hépatobiliaire, $\tau_{1/2} \approx 2-3h$</p>	<p>- Bactériostatique - Temps-dépendant - Résistance : Imperméabilité de membrane (<i>gram -</i>), modif de la cible (<i>ribosome 50s</i>), protéine d'efflux...</p>	<p>- Troubles digestifs - Hépatotoxicité - FDR colite à <i>clostridium difficile</i></p>	<p>/</p>
<p>F-Quinolones (1-2nd : ciprofloxacine, 3^{ème} : levofloxacine, 4^{ème} : moxifloxacine) CI enfant et grossesse</p>	<p>1-2nd gen : - Gram - 3^{ème} gen : - Gram - - Gram + - Atypiques 4^{ème} gen : - Gram - - Gram + - Atypiques - Anaérobies</p>	<p>- A : Prise per os (biodispo 80-95%) - D : Généralement bonne - M : Non métabolisé - E : Rénale sauf moxifloxacine (hépatobiliaire), $\tau_{1/2} \approx 5-10h$</p>	<p>- Bactéricide - Concentration-dépendant - Résistance : Imperméabilité membranaire, modif de la cible (ADN-gyrase, topoisomérase) ou protéine d'efflux</p>	<p>- Photosensibilité - Convulsions / encéphalopathies - Allongement QT - Troubles musculo-squelettiques (cartilage de croissance, tendon...)</p>	<p>- Macrolides (allongement QT) - AVK/AINS - Inhibiteurs enzymatiques (ritonavir...)</p>
<p>Cotrimoxazole CI grossesse</p>	<p>- Gram + - Gram - - Parasites (toxo...)</p>	<p>- A : Prise per os (biodispo 90-100%) - D : Généralement bonne - M : Hépatique, partiel - E : Rénale, $\tau_{1/2} \approx 10-12h$</p>	<p>- Bactéricide - Résistance : Modif de la cible ou leurre (<i>dihydrofolate réductase</i>), imperméabilité de membrane</p>	<p>- Allergie (plus fréquente si VIH+) - Neurotoxicité - Hépatotoxicité - Toxicité rénale - Toxicité médullaire - Hyperkaliémie</p>	<p>- Méthotrexate - AOD - Zidovudine (hématotox) - Tous les hyperkaliémiants</p>

<p>Tétracyclines CI enfant < 8 ans et grossesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Germes sensibles - Intracell (<i>plasmodium, borrelia spp..</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - A : Prise per os (<i>biodispo 80-100%</i>) - D : bonne diffusion sauf LCR - M : Peu métabolisé - E : Mixte rénale et hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériostatique <u>Résistance</u> : Protéine d'efflux, modif de la cible (<i>ribosome</i>), inactivation enzymatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs - Photosensibilité - Ototoxicité - Hypoplasie de l'émail - HTIC bénigne - Néphropathie (<i>surtout si tétracyclines périmées</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rétinoïdes (<i>HTIC</i>) - AVK - Agoniste P-gp (<i>pompe d'efflux</i>)
<p>Oxazolidinone (<i>linézolide</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gram + (<i>strepo, staph, enterocoque</i>) - Nocardia - Anaérobies - Tuberculose 	<ul style="list-style-type: none"> - A : Prise per os (<i>biodispo 90-100%</i>) - D : Généralement bonne - M : Peu métabolisé - E : Elimination rénale $\tau_{1/2} \approx 4-7h$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériostatique (<i>sur staph et entero</i>) - Bactéricide (<i>sur strepto</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hématotoxicité - Neurotoxicité (<i>mitochondriale, si > 28 jrs de traitement</i>) - Acidose lactique 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de la monoamine oxydase (<i>IMAO</i>) - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (<i>IRS, car risque d'HTA</i>) - AVK
<p>Antituberculeux (<i>Rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - M. tuberculosis (<i>bacille de Koch</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - A : Bonne biodispo moyenne en per os (<i>70-90%</i>) - M : Tous métabolisés sauf éthambutol - E : Rénale pour tous sauf rifampicine (<i>biliaire...</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cible la paroi bactérienne (<i>acides mycoliques, arabinogalactane</i>) - Bloque la synthèse d'ARN (<i>rifam.</i>) - Elimine les bacilles du granulome (<i>pyrazinamide</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatique - Oculaire - Neurologique - Cutané - Hyperuricémie (<i>pyrazinamide</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicine est un inducteur CYP450 (<i>donc CI avec tous les médicaments métabolisés par cette voie</i>)
<p>Fosfomycine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Large spectre 	<ul style="list-style-type: none"> - A : IV ou Per os - D : Généralement bonne - E : Rénale, $\tau_{1/2}$ courte 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la synthèse de paroi Gram +/- 	<ul style="list-style-type: none"> - Veinite 	<ul style="list-style-type: none"> - Acide fusidique - Ciclosporine
<p>Acide fusidique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gram + (<i>strepo, staph</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - A : Per os ou gel ophtalmique/pommade 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la synthèse protéique 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection de souche résistantes - Hépatotoxicité - Atteinte médullaire (<i>agranulocytose</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Statines (<i>rhabdomyolyse</i>)
<p>Lipopeptides cycliques (<i>daptomycine</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gram + - Anaérobie 	<ul style="list-style-type: none"> - A : IV - D : bonne distribution tissulaire, mais \emptyset dans les poumons - E : Rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Perfore la membrane bactérienne 	<ul style="list-style-type: none"> - \nearrow CPK - Troubles digestifs - Céphalées 	<ul style="list-style-type: none"> - Statine (<i>rhabdomyolyse</i>)

■ **Principaux inhibiteurs du CYP3A4 :**

- Azolés antifongiques : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole
- Inhibiteurs des protéases avec le ritonavir avec lequel ils sont boostés
- Macrolides : clarithromycine, érythromycine, télithromycine

■ **Médicaments anti-infectieux contre-indiqués en association avec atorvastatine :**

- Télithromycine
- Kétoconazole
- Itraconazole
- Posaconazole
- Acide fusidique
- Telaprevir
- Association ombitasvir + paritaprévir

PS2 - ANTI-INFLAMMATOIRES

Je trouve que les 2 premières parties sont supers intéressantes +++ Pas trop difficile en plus de cela ! La partie sur les immunosuppresseurs est en revanche abominable, et demande un gros investissement pour tout retenir (si vous avez décidé de faire une impasse, pourquoi pas sur les immunosuppresseurs : niveau ratio investissement en temps et questions au partiel, ce n'est pas très rentable je trouve) ... Bon courage <3

NB IMPORTANT : Il manque la fin du cours sur les immunosuppresseurs (c'est le seul cours incomplet car j'ai fait l'impasse dessus)



Niveau de difficulté : 2,5/5

Temps estimé : ++ (sauf pour la partie immunosuppresseur)

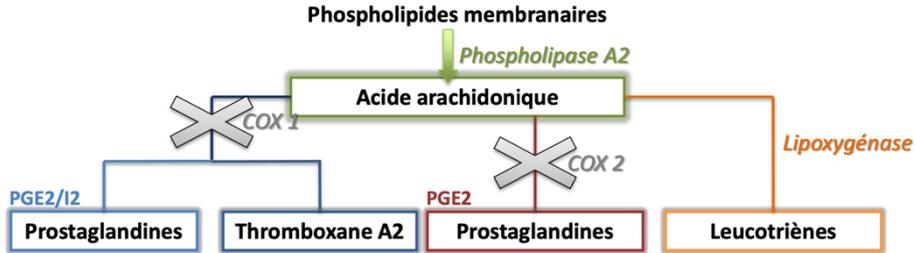
Partie 1 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Partie 2 : Corticoïdes

Partie 3 : Immunosuppresseurs

Partie 1 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

<p>Introduction</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les AINS servent à prévenir ou contenir les manifestations inflammatoires via une action uniquement symptomatique ++ - Ils n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation qui doit être traitée - C'est une classe pharmacothérapeutique hétérogène - Utilisation répandue ++ (dans le cadre de prescription ou automédication pour des syndromes aigus ou chronique) <p>■ Propriétés communes aux AINS :</p> <ul style="list-style-type: none"> >> anti-inflammatoires >> antalgiques >> antipyrétiques >> et antiagrégants plaquettaires (excepté les coxibs) <ul style="list-style-type: none"> - Les AINS présentent de nombreux effets indésirables et interactions ++
<p>Classes pharmacologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dérivés de l'acide salicylique : aspirine ■ Dérivés de l'acide propionique : ibuprofène, naproxène, kétoprofène, fenoprofène, flurbiprofène, acide tiaprofénique, alminoprofène, dexkétoprofène ■ Dérivés de l'acide acétique : indométacine, sulindac, diclofenac, etodolac, aceclofenac ■ Fénamates : acide méfénamique ■ COXIBS : celecoxib, parecoxib, etoricoxib ■ OXICAMS : piroxicam, tenoxicam, meloxicam ■ Autres : nabumétone, acide niflumique, glucosamine, diacéroléine, morniflumate, chondroïtine sulfate, insaponifiables d'avocat et de soja
<p>Mécanismes d'action (1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tout part de l'acide arachidonique et des phospholipides membranaires. C'est un acide gras constitutif des membranes cellulaires (cerveau, muscle...). - Il est le substrat de la lipoxygénase pour former des leucotriènes ou des cyclooxygénases <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Phospholipides membranaires] -- Phospholipase A2 --> B[Acide arachidonique] B -- COX 1 --> C[Prostaglandines PGE2/12] B -- COX 1 --> D[Thromboxane A2] B -- COX 2 --> E[Prostaglandines PGE2] B -- COX 2 --> F[Leucotriènes] B -- Lipoxygénase --> F C --- G["- Inhibition de la sécrétion acide gastrique - Augmentation de la sécrétion du mucus GI - Régulations de la fonction rénale"] D --- H[Fonctions plaquettaires] E --- I[Inflammation] </pre> </div> <p>NB : COX 1 est constitutive (reins, estomac...) et présente un rôle physiologique. COX 2 est inducible</p>

<p>Mécanismes d'action (2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les AINS agissent via l'inhibition des COX 1 ou 2. Exception pour les COXIBS qui sont des inhibiteurs « sélectifs » de la COX2 aux doses usuelles.  <ul style="list-style-type: none"> ■ Les AINS possèdent des propriétés : <ol style="list-style-type: none"> 1- Antalgiques / antipyrétique : via l'atténuation des douleurs d'origine périphérique + abaissement du seuil du thermostat hypothalamique 2- Dysménorrhée 3- Anti-inflammatoire : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant les prostaglandines (via la vasodilatation, œdème, douleur) sans effet sur les processus entraînant des lésions tissulaires chroniques) 4- Antiagrégant plaquettaire <p>→ Les 3 premiers effets résultent de l'inhibition de la formation des prostaglandines. → L'effet 4 résulte de l'inhibition de la formation du thromboxane</p> <p><i>NB : Les COXIBS sont dénués d'effet antiplaquettaire à dose usuelle</i></p>
<p>Données pharmacocinétiques (1)</p>	<p><i>NB : retenir les ordres de grandeur des chiffres + comprendre les mécanismes des molécules</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dérivés de l'acide salicylique : aspirine <ul style="list-style-type: none"> - L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse et donne de l'acide salicylique - Tmax = durée pour atteindre les concentrations max dans le sang - Biodisponibilité = quantité de médicament qui a franchi la barrière sanguine (dose dépendante pour l'aspirine) - Métabolisme = glucoronoconjugaison : le but est de rendre l'aspirine plus soluble pour faciliter l'élimination rénale - Demi-vie : il faut 5 demi-vies pour épurer entièrement un médicament ■ Dérivés de l'acide propionique : <ul style="list-style-type: none"> - Le Tmax est court, sauf pour le kétoprofène (3 à 6h) - Métabolisme : phase 2 hépatique → glucoronoconjugaison ou déméthylation - ½ vie courte - Risque d'interactions pharmacocinétique est faible ■ COXIBS : <ul style="list-style-type: none"> - Tmax court - Bonne biodisponibilité - Métabolisme de phase 1 avec les cytochromes - ½ vie assez longue - Polymorphisme génétique du CYP2C9 qui peut entraîner une diminution de son activité, donc ralentissement possible de l'élimination - L'IH sévère peut aussi ralentir l'élimination de ces médicaments

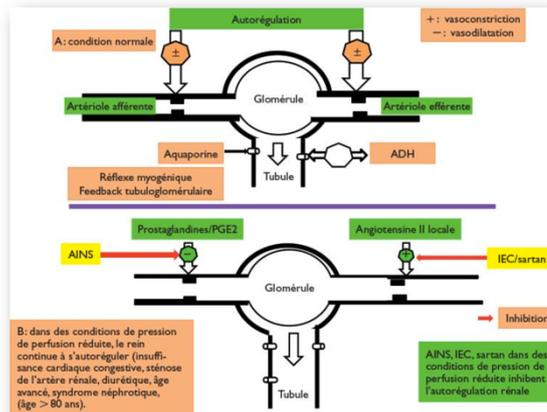
<p style="text-align: center;">Données pharmacocinétiques (2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>OXICAMS :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs modes d'administration possible - Tmax court - Bonne biodisponibilité - Métabolisme par passage dans les cytochromes - ½ vie très longue - Il existe un polymorphisme génétique pour les cytochromes et l'IH sévère peut ralentir l'élimination de ces médicaments ■ <u>Dérivés de l'acide acétique :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bonne biodisponibilité sauf pour le diclofénac - Métabolisme est différent selon les molécules - Le sulindac est métabolisé en thiométhylsulindac qui est actif (activité anti-inflammatoire), et en d.sulfone (inactif, et subit ensuite une glucuroconjugaison) . Le sulindac est un pro-médicament car le métabolite actif est le thiométhylsulindac ■ <u>Fénamates :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Le Tmax est court - Métabolisme par le biais des cytochromes - Polymorphisme génétique et IH sévère ■ <u>Autres :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nabumétone et diacéréïne = pro-médicament
<p style="text-align: center;">Principaux effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, saignements/hémorragies digestives patentes ou occultes responsables d'une anémie ferriprive, ulcère gastroduodénale, perforation digestive) - Troubles du SNC (vertiges, céphalées, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille) → marque d'un surdosage en général - Atteintes hépatiques (cytolyse hépatique, hépatite...) - Troubles rénaux (rétention hydrosodée, hyperkaliémie, IRA, oligurie, syndrome néphrotique) - Atteintes hématologiques (cytopénies : leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie hémolytique*/ ferriprive) - Saignements (digestifs, métrorragies, ménorragies) - Éruptions cutanées (toxidermies retardées parfois grave : DRESS, Lyell/SJ) - Réactions immédiates (urticaire, œdème, prurit, dyspnée, troubles hémodynamique...) ■ Une réaction anaphylactique est une réaction allergique avec une sensibilisation préalable et formation d'Ac dirigés contre le médicament de nature IgE ■ Une réaction anaphylactoïde implique une réaction pharmacologique ou physiologique en présence du médicament. ■ L'aspirine peut induire le syndrome de Reye chez l'enfant ■ Les COXIB (célécoxib, parécoxib, étoricoxib) induisent une augmentation des troubles CV (IDM) et des effets antiagrégant plaquettaire.

<p>Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'allergie connue aux AINS ou à l'aspirine (allergie et pas intolérance) - Ulcère gastroduodéal en évolution - Insuffisances hépatiques ou rénales sévères - ATCD récents de rectites ou rectorragies (pour les suppositoires) - Grossesse (au 1^{er} trimestre et formellement au 3^e trimestre) et allaitement - Enfant < 15 ans - Lupus érythémateux disséminé (risque augmenté de méningite aseptique) - Insuffisance cardiaque congestive ou cardiopathie ischémique avérée (COXIB) - HTA non contrôlée (phénylbutazone) - Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise 																								
<p>Interactions pharmacologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - On scinde les interactions en pharmacocinétique et pharmacodynamique - Pour les AINS le risque d'interaction pharmacocinétique est faible - Risque hémorragique (IRSS présente aussi une action antiagrégation-plaquettaire), risque rénal (IR), risque d'acidose lactique avec la metformine <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #c00000; color: white;"> <th style="text-align: left;">Interaction médicamenteuse</th> <th style="text-align: left;">Mécanisme et conséquences de l'interaction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AINS entre-eux</td> <td>↗ du risque digestif et hémorragique</td> </tr> <tr> <td>AVK</td> <td>↗ du risque hémorragique</td> </tr> <tr> <td>Héparines</td> <td>↗ du risque hémorragique</td> </tr> <tr> <td>IRSS</td> <td>↗ du risque hémorragique</td> </tr> <tr> <td>Anti-agrégants plaquettaires</td> <td>↗ du risque hémorragique</td> </tr> <tr> <td>Diurétiques, IEC</td> <td>↘ de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Risque d'IRA en cas de déshydratation</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporine, Tacrolimus</td> <td>Addition des effets néphrotoxiques</td> </tr> <tr> <td>Metformine</td> <td>Risque d'acidose lactique par ↘ de l'élimination rénale de la metformine en cas d'altération de la fonction rénale par les AINS</td> </tr> <tr> <td>Lithium</td> <td>↗ de la lithémie par ↘ de son élimination rénale. Risque de surdosage</td> </tr> <tr> <td>Méthotrexate</td> <td>↗ de la toxicité hématologique du MTX par ↘ de son élimination rénale « <i>et déplacement de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques</i> ». Risque de surdosage</td> </tr> <tr> <td>Béta-bloquants</td> <td>↘ de l'effet anti-hypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS</td> </tr> </tbody> </table>	Interaction médicamenteuse	Mécanisme et conséquences de l'interaction	AINS entre-eux	↗ du risque digestif et hémorragique	AVK	↗ du risque hémorragique	Héparines	↗ du risque hémorragique	IRSS	↗ du risque hémorragique	Anti-agrégants plaquettaires	↗ du risque hémorragique	Diurétiques, IEC	↘ de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Risque d' IRA en cas de déshydratation	Ciclosporine, Tacrolimus	Addition des effets néphrotoxiques	Metformine	Risque d' acidose lactique par ↘ de l'élimination rénale de la metformine en cas d'altération de la fonction rénale par les AINS	Lithium	↗ de la lithémie par ↘ de son élimination rénale. Risque de surdosage	Méthotrexate	↗ de la toxicité hématologique du MTX par ↘ de son élimination rénale « <i>et déplacement de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques</i> ». Risque de surdosage	Béta-bloquants	↘ de l'effet anti-hypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS
Interaction médicamenteuse	Mécanisme et conséquences de l'interaction																								
AINS entre-eux	↗ du risque digestif et hémorragique																								
AVK	↗ du risque hémorragique																								
Héparines	↗ du risque hémorragique																								
IRSS	↗ du risque hémorragique																								
Anti-agrégants plaquettaires	↗ du risque hémorragique																								
Diurétiques, IEC	↘ de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Risque d' IRA en cas de déshydratation																								
Ciclosporine, Tacrolimus	Addition des effets néphrotoxiques																								
Metformine	Risque d' acidose lactique par ↘ de l'élimination rénale de la metformine en cas d'altération de la fonction rénale par les AINS																								
Lithium	↗ de la lithémie par ↘ de son élimination rénale. Risque de surdosage																								
Méthotrexate	↗ de la toxicité hématologique du MTX par ↘ de son élimination rénale « <i>et déplacement de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques</i> ». Risque de surdosage																								
Béta-bloquants	↘ de l'effet anti-hypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS																								

Atteinte rénale

- Pendant un fonctionnement normal : les prostaglandines régulent la vasoconstriction et la vasodilatation des artérioles. Interaction avec l'ADH : limitation de la réabsorption par les prostaglandines
- En présence d'AINS, rétention hydrosodée + inhibition du système rénine angiotensine → hyperK⁺ par inhibition de l'excrétion
- Si on ajoute des IEC, on majore la toxicité rénale des AINS

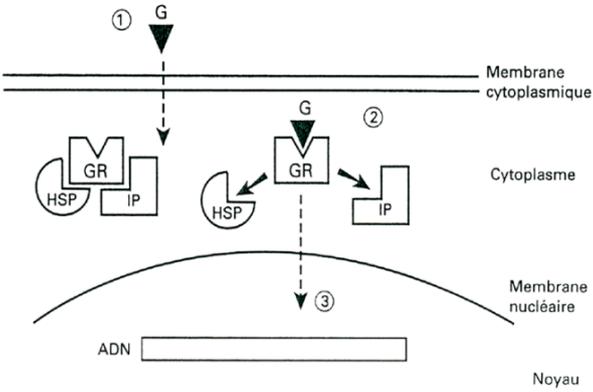
➔ Risque faible d'interaction PK ➔ Interaction PD +++



Conclusion : intoxication aiguë et surdosage

- **Signes cliniques de l'intoxication** : somnolence, vertiges, désorientation, brûlures de l'estomac, nausées, vomissements, convulsions surtout chez l'enfant en bas âge
- HTA, IRA, atteinte hépatique, détresse respiratoire
- Coma, convulsions et collapsus CV avec arrêt cardiaque
- **Signes biologiques** : Altération des fonctions rénales et hépatiques, hypothermie, acidose métabolique
- Conduite à tenir : Pas d'antidote spécifique !
- TTT **évacuateur** précoce (lavage gastrique, charbon activé)
- TTT **symptomatique** +++ avec surveillance des fonctions rénales et hépatiques
- Prudence et vigilance !

Partie 2 : Corticoïdes

<p>Introduction</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les corticoïdes sont très largement utilisés depuis plus d'un demi-siècle - Ils sont irremplaçables dans l'arsenal thérapeutique actuel - Leur bon usage permet d'assurer une balance bénéfico-risque favorable - <u>Décision d'une corticothérapie</u> : « équilibre » entre activité anti-inflammatoire nécessaire et suffisante / effets indésirables tolérables souvent évitables ou minimisés
<p>Relation structure-activité</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 corticostéroïdes sont naturellement synthétisés par les surrénales : <ul style="list-style-type: none"> - Activité glucocorticoïde prédominante = cortisol - Activité minéralocorticoïdes prédominante = aldostérone ■ A partir du cortisol : synthèse de dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes) qui ont : <ul style="list-style-type: none"> >> une durée d'action plus longue >> une activité anti-inflammatoire plus importante Une activité minéralocorticoïdes moindre - Les modifications chimiques apportées permettent d'augmenter : la sélectivité, la biodisponibilité et l'activité anti-inflammatoire.
<p>Généralités</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les principaux corticoïdes utilisés par voie générale sont : <ul style="list-style-type: none"> - Les molécules les + maniables par voie générale : durée de l'effet anti-inflammatoire de 12 à 36 heures après la prise >> Prednisone (Cortancyl*) >> Prednisolone (Solupred*) >> Méthylprednisolone (Médrol*, Solu-Médrol*) ➤ 0,8 mg méthylprednisolone = 1 mg prednisone ➤ 4 mg méthylprednisolone = 5 mg prednisone
<p>Mécanismes d'action</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Récepteur IC, appartient à la superfamille des Rc aux stéroïdes (progestérone, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) - Exprimé dans tous les tissus, densité variable selon la cellule et la concentration de ligand  <p>Le diagramme illustre le mécanisme d'action des corticoïdes en trois étapes : 1. Le ligand G traverse la membrane cytoplasmique. 2. Le complexe GR-HSP-IP se lie au ligand G. 3. Le complexe GR-G se déplace dans le noyau et se lie à l'ADN.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Liaison avec le Rc, l'active. Le Rc est normalement inactivé par les PN HSP et l'IP. Le corticoïde passe à travers la membrane. Le complexe corticoïdes-Rc migre alors vers le Nx, et se dirige vers les gènes cibles - Une fois l'étape de translocation réalisée, le complexe corticoïdes-Rc agit par action directe sur la transcription soit par : <ul style="list-style-type: none"> >> augmentation de la transcription de gènes de protéines anti-inflammatoires >> inhibition de la transcription de gènes de protéines pro-inflammatoires <p>Dans les 2 cas, cela aboutit à une action anti-inflammatoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il existe une autre façon d'agir pour obtenir les effets anti-inflammatoires : action indirecte sur les facteurs de transcription : AP-1 et NF-KB. D'autres effets non génomiques sont également possibles et ne passant pas par la transcription (via un effet sur la structure chromosomique elle-même)
<p align="center">Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p><u>A l'échelon moléculaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cytokines : avec inhibition des cytokines pro-inflammatoires et stimulation de cytokines immunosuppressives ■ Médiateurs de l'inflammation : avec une inhibition ■ Molécules d'adhésion : inhibés par les corticoïdes <p><u>A l'échelon cellulaire,</u> de nombreuses cellules sont impactés par les corticoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cellules sanguines de la lignée blanche : macrophages, PNN, PNE, basophiles et mastocytes, lymphocytes ■ Cellules endothéliales ■ Fibroblastes <p>→ L'effet est globalement inhibiteur (en termes de production et de fonction)</p>
<p align="center">Autres propriétés : effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Propriétés liées à l'effet glucocorticoïde : <ul style="list-style-type: none"> - Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien - Effet hyperglycémiant - Diminution des réserves en calcium - Perte musculaire - Effet sur le système nerveux central ■ Propriétés liées à l'effet minéralocorticoïde : augmentation de la réabsorption tubulaire de Na⁺, excrétion rénale de K⁺ et d'eau
<p align="center">Pharmacocinétique : absorption</p>	<p>Ex de la prednisone :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'absorption est rapide, d'environ 80%. Une fois la barrière digestive passée, la prednisone est rapidement transformée en prednisolone, qui est le métabolite actif. Ce dernier est disponible sous forme médicamenteuse : Métasulfobenzoate de prednisolone (Solupred), mais est moins bien absorbé. La biodisponibilité est donc inférieure par rapport à la prednisone. ■ Les corticoïdes sont fixés sur des PN circulantes (forme liée 80-90%). Il existe 2 PN de transport différent : <ul style="list-style-type: none"> - Albumine, forte capacité, faible affinité - Transcortine ou « cortisol binding Globulin » (CBG), faible capacité, forte affinité ■ Le métabolisme est mal connu. Plusieurs enzymes sont impliqués : 11Beta-hydroxystéroïde-deshydrogénase et 20 céto-stéroïde réductase ; 6-Beta-hydroxylation voie mineure mais dépendante du CYP3A4 (méthylprednisolone) ■ L'élimination est rapide. L'élimination plasmatique de ces 3 corticoïdes est superposable, de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

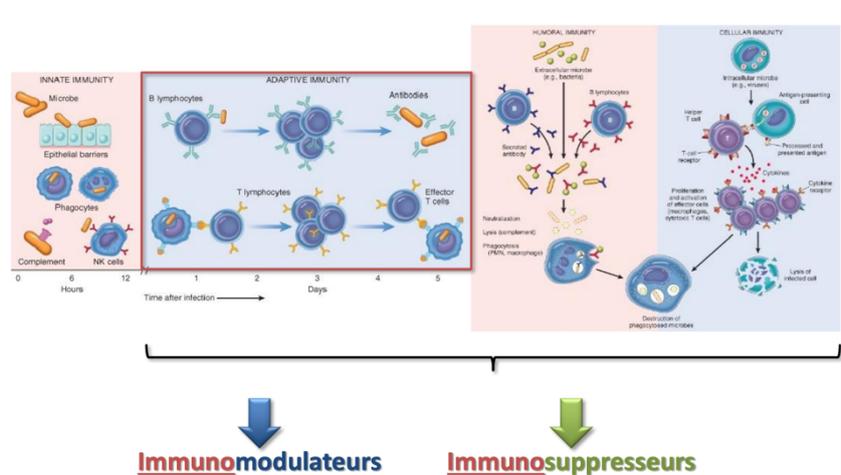
<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Pharmacodynamiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Hypokaliémie : risque d'hypoK si association à des médicaments hypoK (ex : diurétiques) ; risques liés à hypoK (torsade de pointe, digitaliques) - Équilibre glycémique : modification de l'effet des hypoglycémiants ■ <u>Pharmacocinétiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Inducteurs enzymatiques : risque d'inefficacité (ex : rifampicine) - Inhibiteurs enzymatiques : risque de majoration des effets indésirables - Pansements gastriques : diminution de l'absorption digestive du corticoïde
<p style="text-align: center;">Indications de la corticothérapie générale</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Maladies inflammatoires systémiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus - Dermato-polymyosite - Polyarthrite rhumatoïde - Pseudo-polyarthrite rhizomélisque - Maladie de Still - Spondylarthrite ankylosante - Sarcoïdose sévère - Rhumatisme articulaire aigu ■ <u>Vascularites sévères :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Périartérite noueuse - Granulomatose de Wegener - Maladie de Horton - Maladie de Behçet - Churg et Strauss - Vascularites allergiques systémiques ■ <u>Dermatoses inflammatoires :</u> Maladies inflammatoires à expression cutanée : <ul style="list-style-type: none"> - Ex : dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse) - En cure courte : lichen plan profus, syndrome de Sweet, névrite de réversion lépreuse, acné fulminans, eczéma de contact sévère ■ <u>Maladies néoplasiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphomes, myélomes - Prévention des vomissements au cours des chimiothérapies - Hypercalcémie, œdème cérébral d'origine tumorale... ■ <u>Atteintes inflammatoires pleuropulmonaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Asthme, bronchopathies chroniques - Pneumopathie d'hypersensibilité, hémorragies alvéolaires - Fibrose interstitielle idiopathique, pleurésies et/ou péricardites non bactériennes ■ <u>Affections neurologiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Paralysie faciale a frigore - Sclérose en plaques - Traumatismes médullaires - Myasthénie grave ■ <u>Substitution hormonale :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance surrénale chronique (hydrocortisone orale), aiguë (HSHC parentérale) ■ <u>Autres indications :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune, prévention et TTT du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose lipoïdique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie

	<p>hémolytique auto-immune, uvéïte, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de Quervain</p> <p>■ Indications controversées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urticaire aiguë - Affections allergiques ORL, respiratoires - Sclérodémie - Syndrome de Gougerot-Sjögren
Modalités d'utilisation par voie générale : variables !!	<p>■ Posologies fonction du terrain, de l'indication :</p> <p><10 mg/J (atteintes inflammatoires articulaires) 3 mg/kg/J (pathologies inflammatoires de l'enfant) 1 mg/kg/J (pathologies inflammatoires de l'adulte)</p> <p>■ Durée fonction de l'indication ainsi que de la réponse thérapeutique</p>
Décroissance	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de la maladie (1 à 2 mois) - 10% / 10 jours - Éviter rechute et rebond - Corticodépendance = rechute à partir d'un palier - 5 - 7,5 mg d'équivalent prednisone sécrétion cortisol - Test à la b-1-24 corticotropine (Synacthène®) utile - Traitement substitutif par hydrocortisone (20 à 30 mg/jour)
Rythme des prises	<ul style="list-style-type: none"> - En général : 1 prise matinale (8 h) - Parfois 2 à 3 prises quotidiennes - Traitement à jour alterné 1 jour sur 2 (posologie double) : prévention de certains effets indésirables (pédiatrie), mais risque de mauvais contrôle des maladies inflammatoires très évolutives.
Injections IV de très fortes doses de corticoïdes « bolus, assaut, pulse, flash »	<ul style="list-style-type: none"> - 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 "corticodépendants" et "corticorésistants", permettant ainsi d'anticiper sur l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement prolongé.
Effets indésirables	<p>Fonction de</p> <ul style="list-style-type: none"> - terrain (âge, antécédents pathologiques, maladie) - posologie quotidienne, durée du traitement, dose totale - voie et mode d'administration
Effets liés aux propriétés pharmacologiques, prévisibles +++	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercorticisme iatrogène <ul style="list-style-type: none"> - Obésité facio-tronculaire, aspect « cushingoïde » - 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 - Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance surrénale aiguë - Reprise évolutive de l'affection initiale - Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant

	<ul style="list-style-type: none"> - Accidents digestifs - Ulcères gastro-duodénaux +/-, ulcérations de l'œsophage, de l'intestin grêle, du colon, du rectum (moins importante que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens), perforations - Pancréatite aiguë, pancréatite chronique - Immunosuppression : Risque infectieux - bactéries de type pyogène, tuberculose ou mycobactéries atypiques - virus : herpès, varicelle-zona, maladie de Kaposi (HHV8) - parasites : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose... 						
<p>Effets imprévisibles</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Troubles neuro-psychiques ... ■ <u>Réaction d'hypersensibilité</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Immédiate : urticaire, choc anaphylactique (voie systémique) - Retardée : eczéma (corticoïdes locaux) ■ <u>Effets oculaires</u> : cataracte postérieure sous capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente ■ Thromboses veineuses ? (Maladie sous-jacentes...) 						
<p>Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alimentaires (diététicienne) - Régime peu salé, 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+++...et calcium + vit D, biphosphonates - traitement anti-ulcéreux : si épigastralgies, pansement gastrique à prendre à distance. 						
<p>Surveillance d'une corticothérapie générale</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Interrogatoire</th> <th style="width: 33%;">Clinique</th> <th style="width: 33%;">Examens complémentaires</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <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 - signes de rechute de la maladie traitée </td> <td style="vertical-align: top;"> <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 - signes de rechute de la maladie traitée </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> - ionogramme sanguin - glycémie à jeûn - protidémie - cholestérolémie - triglycémie - numération formule sanguine - ostéodensitométrie (début et 6 mois) - signes de rechute de la maladie traitée </td> </tr> </tbody> </table>	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 - signes de rechute de la maladie traitée 	<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 - signes de rechute de la maladie traitée 	<ul style="list-style-type: none"> - ionogramme sanguin - glycémie à jeûn - protidémie - cholestérolémie - triglycémie - numération formule sanguine - ostéodensitométrie (début et 6 mois) - signes de rechute de la maladie traitée
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 - signes de rechute de la maladie traitée 	<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 - signes de rechute de la maladie traitée 	<ul style="list-style-type: none"> - ionogramme sanguin - glycémie à jeûn - protidémie - cholestérolémie - triglycémie - numération formule sanguine - ostéodensitométrie (début et 6 mois) - signes de rechute de la maladie traitée 					
<p>Autres voies d'administration</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Voie inhalée : 80% sur l'oropharynx, 10% sur le plastique, 10% sur les bronches, 1% passage systémique - Collyres - Infiltrations (intra-articulaires...) - Voie cutanée (dermocorticoïdes, 4 niveaux anti-inflammatoires) <p>→ Passage systémique, parfois significatif, à prendre en compte</p>						

Partie 3 : Immunosuppresseurs et Immunomodulateurs

Introduction



Immunomodulateurs **Immunosuppresseurs**

Classes de médicaments hétérogènes en termes de :

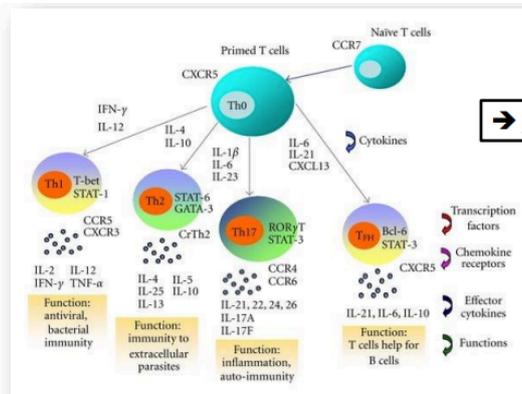
- Structure
- Mode de fabrication
- Mécanisme d'action
- Paramètres PK
- Surveillance...

→ Indications communes dans certains **troubles dysimmunitaires** et certains **cancers**

Cytokines et anti-cytokines

- **Cytokines antivirales** : interférons (IFN) a et b
- **Cytokines pro-inflammatoires** : interleukine-1 bêta (IL-1-bêta), facteur nécrosant les tumeurs (TNF ou TNF-alpha), IL6
- **Cytokines de type Th1** (médiation cellulaire telle que l'hypersensibilité retardée) : IL-2, IFNg et les cytokines favorisant la polarisation vers le profil Th1 : IL-12, IL-18 (induction de la production d'IFN-gamma)
- **Cytokines de type Th2** (médiation humorale) : IL-4, IL-5, IL-6, IL13, impliquées notamment dans les hyperéosinophilies, les réactions Ig-E médiées (anaphylaxie)

Cytokines et anti-cytokines



→ Réponses généralement exclusives

- **Facteurs de croissance hématopoïétiques** : érythropoïétine (EPO), G-CSF, GM-CSF...
- **Facteurs de croissance pour le tissu conjonctif et les vaisseaux** : TGF-bêta, PDGF, VEGF...
- **Chimiokines (cytokines chimio-attractantes des leucocytes)** : peu spécifiques ou spécifiques d'un type leucocytaire donné (ex.IL-8 et PNN)

Cytokines-IFN

2. Cytokines :

CYTOKINES - IFN

Type

	Interférons :	Interleukines :
I	- Alpha (2a : Pégasys® / Roféron®, 2b : Introna®) - Bêta (1a : Avonex® / Plégridy® / Rebif® et 1b : Bêtaféron® / Extavia®)	- IL-2 - IL-12
II	- Gamma (1b : Imukin®)	

Données PD

Mécanismes :

IFN = cytokines médiatrices d'activités **antivirale**, **antiproliférative** et **immunomodulatrice**

Données PK

	IFN-alpha 2a/2b (SC)	IFN-bêta (SC & IM)	IFN-gamma (SC)
Métabolisme	Rénale	?	?
/élimination	>70 % hépatique (pégylé)		
Demi-vie terminale (h)	3 à 8 h 27 à 54 h (pégylé)	10 h (SC) > 5h (IM)	> 5 h

■ Indications :

- **IFN alpha** : **VHB et VHC**, leucémies / lymphomes / myélomes, K rein, K foie, mélanome
- **IFN Beta** : **SEP** ; événement démyélinisant unique avec inflammation active
- **IFN gamma** : **réduction de la fréquence des infections graves** chez les patients atteints de granulomatose septique chronique et d'ostéopétrose maligne sévère

■ Principaux Els :

- Troubles du **SNC et psychiatriques** (**dépression + idées suicidaires**, encéphalopathies...)
- Inhibition de la **croissance** (3 – 17 ans)
- Atteintes **hépatiques** (cytolyse → IHC) et **rénales** (syndrome néphrotique)
- **Infections** et **fièvre**
- **Immunisation/immunogénicité et auto-immunité** (sarcoïdose, LES, vascularite, ...)
- Atteintes **hématologiques** (cytopénies, microangiopathies thrombotiques)
- Troubles **oculaires** (vision trouble → rétinopathies /névrites optiques)
- Éruptions cutanées (**toxidermies** parfois graves : DRESS, Lyell/SJ, PEAG)
- Réactions **liées** à l'injection et **réactions immédiates**
- Troubles **cardio-vasculaires** (HTA → **arythmie, IC, IDM**)
- « Décompensation » d'affections médicales sous-jacentes (diabète, BPCO, coag., **thyr.**, ...)
- Atteintes **musculaires et osseuses** (arthralgies et myalgies, ...)

2. Cytokines :

CYTOKINES - IL

Interférons :

- Alpha (2a, 2b, n)
- Bêta (1a et 1b)
- Gamma (1b)

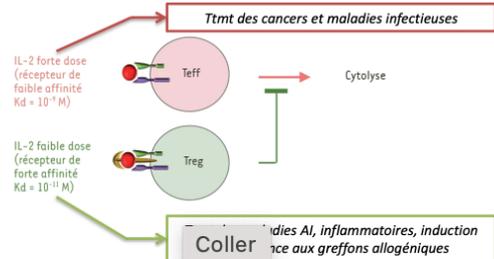
Interleukines :

- IL-2 (**aldesleukine**, Proleukin®)
- IL-12 (**recombinante** = non commercialisée)

Mécanismes :

Effet régulateur de la réponse immunitaire
(= facteur de croissance des ly. T)

Action dose-dépendante



Données PK

	Aldesleukine (IV ou SC)
Métabolisme /élimination	Métabolisme et élimination rénale + captation intracellulaire
Demi-vie terminale (h)	IV : entre 100,4 et 123,9 min (biphasique) SC : entre 3 et 5 h

UE 10 Bon Usage du Médicament - UPMC

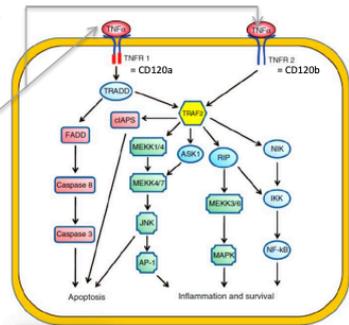
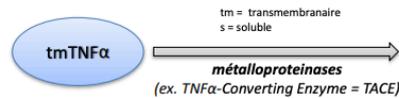


13

Cytokines- IL

- **Indications :** Traitement de l'**adénocarcinome rénal métastatique**
- **Principaux Els :**
 - **Syndrome de fuite capillaire** (hypotension, tachycardie et hypoperfusion des organes)
 - Troubles du **SNC** et **psychiatriques** (sommolence/léthargie → coma, dépression, leucoencéphalopathie)
 - **Infections**
 - **Immunsation/immunogénicité** (auto-anticorps anti IL-2 +++) et auto-immunité (exacerbation de maladies pré-existantes)
 - Atteintes **hématologiques** (cytopénies, microangiopathies thrombotiques, éosinophilies sévères)
 - Troubles **cardio-vasculaires** (myocardite, IDM)
 - Troubles **oculaires** (conjonctivite → névrites optiques : rare)
 - Éruptions cutanées (**toxidermies** parfois graves : DRESS, Lyell/SJ, PEAG)
 - Réactions **liées** à l'injection et **réactions immédiates**
 - Atteintes **musculaires et osseuses** (arthralgies et myalgies → rhabdomyolyse)
 - « **Décompensation** » d'affections médicales sous-jacentes (**diabète**, BPCO, coag., **thyr.**, ...)

3. Anti-TNF alpha :



TNF alpha :

- Effet **pro-inflammatoire** direct et indirect par libération des cytokines **Coller** + \nearrow CRP etc...
- Effet **anti-tumoral** et anti-infectieux
- Stimulation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes favorisant le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité = **immunomodulation**
- Effet **pro-coagulant** indirect
- Effet **pyrogène** direct et indirect (induction IL-1, IL-6 \rightarrow libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique)
- Effets complexes sur la production de **radicaux libres**
- Effets sur le **métabolisme** : hyperglycémie ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides \rightarrow catabolisme intense
- \nearrow de la **libération** d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines
- \searrow de la [plasmatique]^e **Zn** et **Fe** captés par le foie

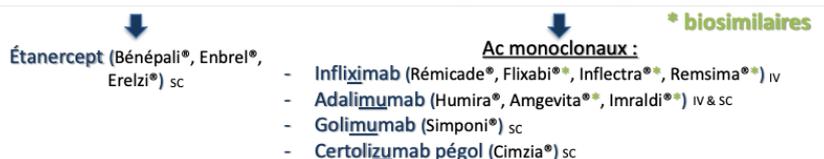


Anti-TNF

- **Étanercept** \rightarrow protéine de fusion composée du domaine EC du récepteur TNFR2 et la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1

■ Ac monoclonaux :

- Infliximab \rightarrow AMM juillet 1999 et **biosimilaires** disponibles depuis 2013
- Certolizumab pégol \rightarrow fragment Fab' d'Ac humanisé recombinant, conjugué à du PEG (AMM octobre 2009)
- Adalimumab \rightarrow AMM septembre 2003
- Golimumab \rightarrow AMM octobre 2009



- **Mécanismes :** liaison avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF-a mais pas à la lymphotoxine alpha (TNF-beta)

■ Indications :

- **Dermatologie (psoriasis) :** **Et + In + Ad + Ce**
- **Rhumatologie (PR, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale / ankylosante...) :** **Et + In + Ad + Go + Ce**
- **MIC!** (maladie de Crohn, RCH): **In + Ad + Go**

Données PK

	Etanercept (SC)	Ac monoclonaux	
Métabolisme /élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)		
Demi-vie terminale	70 h	L: 8 à 9,5 j A: 15 j	S: 12 j C: 14 j

■ **Principaux Els :**

- Troubles du **SNC** et **psychiatriques** (céphalées, **neuropathies démyélinisantes**, dépression)
- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Risque de **tumeurs** bénignes et malignes (**cutanées et lymphomes**, ...)
- **Immunisation/immunogénicité** (allergie, échec thérapeutique...) et auto-immunité (vascularite, LES, hépatite AI ...)
- Atteintes **hématologiques** (cytopénies, aplasie médullaire, microangiopathies thrombotiques)
- **Insuffisance cardiaque congestive**
- Éruptions cutanées (**exacerbation** psoriasis, **toxidermies** parfois graves : Lyell/SJ)
- Réactions **liées** à l'injection et **réactions immédiates**
- Maladie **interstitielle du poumon**
- « **Décompensation** » d'affections médicales sous-jacentes (diabète, BPCO, coag., thy., ...)

Inhibiteurs d'IL

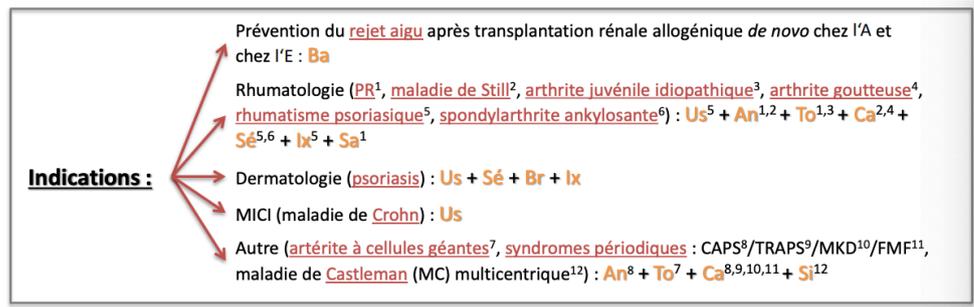
Inhibiteurs d'IL

→ **Données PD :**

- **Anakinra (Kinéret) SC** → neutralise l'activité biologique de l'IL-1 α et de l'IL-1 β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI), AMM : 2002

- **Ac monoclonaux :**
 - **Basiliximab (Simulect) IV** → IgG1k dirigé contre la chaîne α du récepteur de **l'IL-2** (antigène CD25), AMM : 1999
 - **Ustékinumab (Stélara) IV et SC** → IgG1k dirigé contre la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines **IL-12 et IL-23**, AMM : 2009
 - **Tocilizumab (Roactemra) IV et SC** → Ac anti-récepteurs solubles et membranaires de **l'IL-6** (sIL-6R et mIL-6R), AMM : 2009
 - **Canakinumab (Ilaris) SC** → IgG1k dirigé contre **l'IL-1 β** , 1^{ière} AMM : 2009
 - **Sécukinumab (Cosentyx) SC** → IgG1k dirigé contre **l'IL-17A**, AMM : 2015
 - **Siltuximab (Sylvant) IV** → Ac anti-récepteurs solubles et membranaires de **l'IL-6** (sIL-6R et mIL-6R), AMM : 2014
 - **Brodalumab (Kyntheum) IV** → IgG2 anti-récepteurs de **l'IL-17A** (IL-17RA), AMM : 2017
 - **Ixekizumab (Taltz) SC** → IgG4 (Affinité < 3 pM) **anti-IL-17A et IL-17A/F**, AMM : 2016
 - **Sarilumab (Kevzara) SC** → IgG1 anti-récepteurs solubles et membranaires de **l'IL-6** (IL-6R α), AMM : 2017

→ **Indications :**



CAPS : syndrome périodique associée à la cryopyrine

TRAPS : Syndrome périodique associé au Rc 1 du facteur de nécrose tumorale

MKD : déficit en mévalonate kinase

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

→ **Données PK :**

Données PK	Anakinra (SC)	Ac monoclonaux		
	Métabolisme/élimination	E* principalement rénale	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)	
Demi-vie terminale	4 à 6 h	Ba : 7 à 10 j	Ca : 26 j	Br : 11 j
		Us : 15 à 30 j	Sé : 27 j	Ix : 13 j
		To : 5 à 13 j*	Si : 16 j	Sa : 21 j

* Fonction de la fréquence d'administration (unique ou hebdo.)

→ **Principaux EI :**

- Troubles du **SNC et psychiatriques** (céphalées, dépression)
- **Infections** (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...) et **syndrome d'activation macrophagique** (patients atteints d'une maladie de Still)
- Risque de **tumeurs** bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)
- **Immunsation/immunogénicité** (allergie, échec thérapeutique...) / **auto-immunité ???**
- Atteintes **hématologiques** (cytopénies, aplasie médullaire, microangiopathies thrombotiques)
- Éruptions cutanées (**toxidermies**)
- Pneumopathies interstitielles : **++ to.**
- Réactions **liées** à l'injection et **réactions immédiates**
- Atteintes **musculaires et osseuses** (arthralgies et myalgies, ...)
- Atteintes de la fonction **rénale** (prudence en cas IR modérée et sévère) et **hépatique** (transitoire) : **++ an.**
- **Déséquilibre/troubles** endocriniens et du métabolisme (diabète, dysthyroïdie, dyslipidémie, ...)
- Troubles **cardiaques** (arythmies, myocardites, ischémie,)
- Survenue ou aggravation de maladie de **Crohn et de rectocolite hémorragique**

IMMUNOSUPPRESSEURS

Vers 1906 → 1^{er} greffe d'organes « vitaux » (reins de porcs ou de chèvres) sur l'Homme ont lieu mais elles se soldent toutes par des échecs entraînant la mort receveurs.

REJET (1950)

→ Irradiation de l'organisme receveur, conduisant à la destruction quasi-totalité des cellules immunocompétentes et permettant une acceptation prolongée du greffon

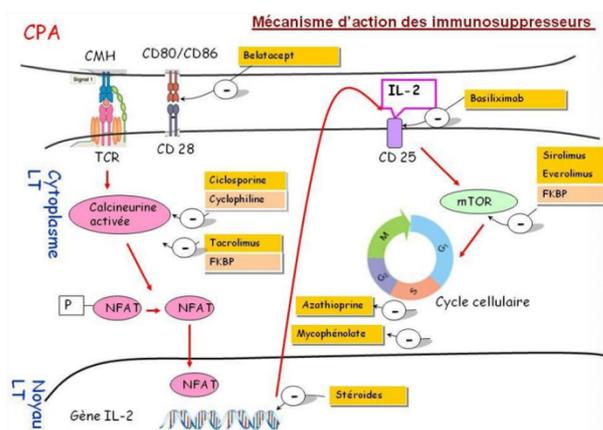
IMMUNOSUPPRESSEURS : corticoïdes, mercaptopurine en 1959, puis l'azathioprine en 1961, ciclosporine (1980) ... permettant d'effectuer des transplantations avec succès chez l'Homme sans recours avec l'irradiation

Protocoles d'immunosuppression :

- 1/ Phase d'induction qui correspond à l'acceptation de la greffe par le receveur
- 2/ Phase d'entretien ou prévention du rejet aigu
- 3/ Traitement du rejet

Extension des indications à des pathologies dysimmunitaires, dermatologiques, rénales...

- Anticalcineurines
- Anti-mTOR
- Antimétabolites
- **Immunosuppresseurs sélectifs** : **Inhibiteurs de tyrosine kinases, Ac monoclonaux, MPA, Léflu/téri-flunomide, cladribine, sérum anti-lymphocytaire, anti-CD8/86, fingolimid, aprémilast**
- Autres



→ Principaux effets indésirables :

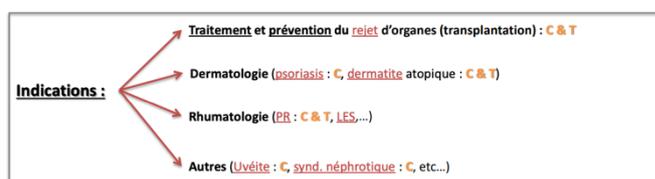
- **Infections** (opportunistes +++, réactivations, septicémies...)
- Réactions **liées** à l'injection et **réactions immédiates** (réactions allergiques et anaphylactoïde)
- Éruptions cutanées (toxidermies)
- Risque de **tumeurs** bénignes et malignes (cutanées et lymphomes...) - Troubles **digestifs**
- Atteintes **hématologiques** (cytopénies, microangiopathies thrombotiques)
- **Hépatotoxicité & Néphrotoxicité**
- Atteintes **musculaires et osseuses** (myalgies, myasthénie, arthralgie...)
- Troubles du **métabolisme** (hyperlipidémie, hyperTG, hyperglycémie, hyper/hypokaliémie...)
- **Accident thromboemboliques**

Immunosuppresseurs

Immunosuppresseurs :
Anticalcineurines

■ Anticalcineurines :

- **Ciclosporine** (Sandimmun, Neoral) IV et VO
- **Tacrolimus FK506** (Prograf, Advagraf, Modigraf, Envarsus) IV et VO
- Inhibition de la production et de la libération de lymphokines : **IL2 ++**



	<p>→ Principaux EI autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs (perforations gastro-intestinales...) - Troubles psy et neurologiques (céphalées, tremblements, PRES...) - HTA, troubles du rythme cardiaque et augmentation QT <p>→ Données PK :</p> <table border="1" data-bbox="582 430 1316 521"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ciclosporine</th> <th>Tacrolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Métabolisme</td> <td colspan="2">FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) → > 10 métabolites</td> </tr> <tr> <td>Demi-vie terminale (h)</td> <td>8,4</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <div data-bbox="735 551 1241 609" style="border: 1px solid black; background-color: #f8d7da; padding: 5px; text-align: center;"> Risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat) </div> <p>NB : suivi thérapeutique Pharmacologique régulier → éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité)</p>		Ciclosporine	Tacrolimus	Métabolisme	FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) → > 10 métabolites		Demi-vie terminale (h)	8,4	12
	Ciclosporine	Tacrolimus								
Métabolisme	FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) → > 10 métabolites									
Demi-vie terminale (h)	8,4	12								
<p style="text-align: center;">Anti-mTOR</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sirolimus (Rapamune) VO - Évérolimus (Afinitor, Certican, Votubia) VO <div data-bbox="582 864 1380 967" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Prévention du rejet de greffe rénale (E & S), cardiaque (E) et hépatique (E) → Traitement de certains cancers (sein, rein, neuroendocrines : E (Afinitor®)) → Autres (lymphangioliomyomatose sporadique : S, angiomyolipome rénal : E, astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes : E) </div> <p>→ Principaux EI autres : défauts / retard de cicatrisation</p> <table border="1" data-bbox="646 1039 1316 1133"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sirolimus</th> <th>Évérolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Métabolisme</td> <td colspan="2">FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gP) → 6 métabolites principaux pour E et 7 pour S</td> </tr> <tr> <td>Demi-vie terminale</td> <td>62 ± 16 h</td> <td>28 ± 7 h</td> </tr> </tbody> </table> <div data-bbox="778 1182 1219 1240" style="border: 1px solid black; background-color: #f8d7da; padding: 5px; text-align: center;"> Risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat) </div> <p>NB : Suivi thérapeutique pharmacologique régulier → éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité)</p>		Sirolimus	Évérolimus	Métabolisme	FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gP) → 6 métabolites principaux pour E et 7 pour S		Demi-vie terminale	62 ± 16 h	28 ± 7 h
	Sirolimus	Évérolimus								
Métabolisme	FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gP) → 6 métabolites principaux pour E et 7 pour S									
Demi-vie terminale	62 ± 16 h	28 ± 7 h								
<p style="text-align: center;">Antimétabolites</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate (meth, Métoject, Nordimet, Novatrex) VO, IV, IM, SC, IArtérielle, Rachidienne - Azathioprine (Imurel) VO et IV = Pro-médicament <p>→ Données PD : Inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase → réduction de l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques</p> <div data-bbox="651 1641 1299 1890" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse <i>de novo</i> des purines par TGN et métabolites (comme les dérivés méthylés thioinosine monophosphate) - Intégration des TGN dans les acides nucléiques → cassures simples brins et blocage en phases G2-M du cycle cellulaire - Mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme Rho guanosine triphosphatase (RhoGTPase) </div>									

Indications :

- Rhumatologie (PR, arthrite juvénile idiopathique) : MTX + Aza
- Autres (PTI, AHAI, vascularites systémiques, polymyosite, etc ...) : Aza
- MICI (maladie de Crohn¹, rectocolite hémorragique²) : MTX¹ + Aza^{1,2}
- Dermatologie (psoriasis³, LES⁴, dermatomyosite⁵, pemphigus⁶) : MTX³ + Aza^{3,4,5,6}

→ **Principaux EI :**

- Photosensibilisation
- Tératogénicité (MTX) et mutagénicité (Aza) + altération de la fertilité (oligospermie, dysfonctionnement du cycle menstruel et aménorrhée)
- Tb du système nerveux (leucoencéphalopathie...)

→ **Données PK :**

effet 1^{er} passage hép. pour 6-MP

	Méthotrexate	Azathioprine
Métabolisme/élimination	Faible dose : métabolisme peu significatif Forte dose : métabolisme hépatique et intracellulaire + Elimination rénale	Dégradation <i>in vivo</i> par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en fraction méthyl-nitro-imidazole. 6-MP : voie de la XO, de la TPMT et de l'HPRT + Elimination rénale (50 %) et fèces
Demi-vie terminale (h)	3 à 10 h	0,9 h (6-MP)



Associations CI :

- + Vaccins vivants atténués
- MTX : + probénécide, triméthoprime, aspirine (MTX > 20 mg/sem)
- AZA : + Inhibiteurs de xanthine oxydases (allopurinol, fébuxostat)

→ **IS sélectifs :**

PS3 - DIURÉTIQUES ET ANTIHYPERTENSEURS

Easy pour ceux qui ont déjà fait le collège de cardio ! (Pour les autres ça vous aidera énormément lorsque vous ferez le collège). Dans tous les cas, c'est un chapitre bénéf à faire +++ Bon courage <3



Niveau de difficulté : 2/5
Temps estimé : ++

Partie 1 : Inhibiteurs calciques et bêta bloquants

Partie 2 : Diurétiques

Partie 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2

Les petits + :

Vidéo : Système Rénine Angiotensine Aldostérone SRAA et ses bloqueurs : IEC, Sartans
(<https://www.youtube.com/watch?v=0cXNmLX5BSM>)

Vidéo : Diurétiques et leur Pharmacologie - Antihypertenseurs
(<https://www.youtube.com/watch?v=6f17FRMW6g>)

Vidéo : Les Inhibiteurs Calciques Pharmacologie
(<https://www.youtube.com/watch?v=tYRPWHRmD8Q>)

Vidéo : Qu'est-ce qu'un Bêta-Bloquant ?
(<https://www.youtube.com/watch?v=wHBaHlue3Ss>)

Généralités : médicaments antihypertenseurs	<ul style="list-style-type: none"> - L'effet commun à tous les antihypertenseurs est l'action vasodilatatrice qui induit <u>une baisse des résistances périphériques</u> et en conséquence de la pression artérielle - Les médicaments antihypertenseurs sont classés en 7 familles pharmacologiques (par ordre d'ancienneté d'usage) <ul style="list-style-type: none"> >>> Diurétiques >>> Centraux >>> Bêtabloquants >>> Alphabloquants >>> Antagonistes calciques >>> Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) >>> Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2, sartan) - En 2019 en France métropolitaine, le nombre estimé de sujets traités par au moins un antihypertenseur est de 10,2 millions - Les traitements antihypertenseurs sont aussi utilisés pour le traitement des maladies cardio-vasculaires
--	--

Prescription et surveillance des diurétiques

Pharmacologie des diurétiques	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #4f81bd; color: white;"> <th style="padding: 5px;">Diurétique de l'anse</th> <th style="padding: 5px;">Diurétique thiazidique</th> <th style="padding: 5px;">Diurétique antialdostérone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique forte - branche ascendante de l'anse de Henlé •Kaliurétique modérée •Durée 6 H </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique modérée - Segment cortical de dilution •Kaliurétique forte •Durée 24 H </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique faible •Hyperkaliémiant - tube contourné distal •Durée 3 jours </td> </tr> </tbody> </table>	Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone	<ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique forte - branche ascendante de l'anse de Henlé •Kaliurétique modérée •Durée 6 H 	<ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique modérée - Segment cortical de dilution •Kaliurétique forte •Durée 24 H 	<ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique faible •Hyperkaliémiant - tube contourné distal •Durée 3 jours
Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone					
<ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique forte - branche ascendante de l'anse de Henlé •Kaliurétique modérée •Durée 6 H 	<ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique modérée - Segment cortical de dilution •Kaliurétique forte •Durée 24 H 	<ul style="list-style-type: none"> •Natriurétique faible •Hyperkaliémiant - tube contourné distal •Durée 3 jours 					

Indication des diurétiques	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;">Diurétique de l'anse</th> <th style="padding: 5px;">Diurétique thiazidique</th> <th style="padding: 5px;">Diurétique antialdostérone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Insuffisance cardiaque •Insuffisance rénale •HTA avec Insuffisance rénale •Syndrome oedémateux </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •HTA •Insuffisance cardiaque </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •HTA avec hyperaldostéronisme primaire •Insuffisance cardiaque •HTA •Ascite </td> </tr> </tbody> </table>	Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone	<ul style="list-style-type: none"> •Insuffisance cardiaque •Insuffisance rénale •HTA avec Insuffisance rénale •Syndrome oedémateux 	<ul style="list-style-type: none"> •HTA •Insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> •HTA avec hyperaldostéronisme primaire •Insuffisance cardiaque •HTA •Ascite
Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone					
<ul style="list-style-type: none"> •Insuffisance cardiaque •Insuffisance rénale •HTA avec Insuffisance rénale •Syndrome oedémateux 	<ul style="list-style-type: none"> •HTA •Insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> •HTA avec hyperaldostéronisme primaire •Insuffisance cardiaque •HTA •Ascite 					

Effets indésirables des diurétiques	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;">Diurétique de l'anse</th> <th style="padding: 5px;">Diurétique thiazidique</th> <th style="padding: 5px;">Diurétique antialdostérone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Urée (A) •Kaliémie (B) •Calcémie (B) </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Urée (A) •Kaliémie (B) •Natrémie (B) •Uricémie (A) •Calciurie (B) •Glycémie (A) •Cholestérol total (A) </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) • Kaliémie (A) •Gynécomastie •Troubles des règles </td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">(A) : Augmentation (B) : Baisse</p>	Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Urée (A) •Kaliémie (B) •Calcémie (B) 	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Urée (A) •Kaliémie (B) •Natrémie (B) •Uricémie (A) •Calciurie (B) •Glycémie (A) •Cholestérol total (A) 	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) • Kaliémie (A) •Gynécomastie •Troubles des règles
Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone					
<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Urée (A) •Kaliémie (B) •Calcémie (B) 	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Urée (A) •Kaliémie (B) •Natrémie (B) •Uricémie (A) •Calciurie (B) •Glycémie (A) •Cholestérol total (A) 	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) • Kaliémie (A) •Gynécomastie •Troubles des règles 					

Hyponatrémie des traitements diurétiques

- Diurétiques thiazidiques
- **Causes favorisantes** : chez la femme âgée, boissons abondantes, régime sans sel, autre traitement favorisant (antidépresseur IRS)
- **Tableau clinique-biologique** : hyponatrémie modérée ou sévère, hypokaliémie modérée avec alcalose métabolique, fonction rénale normale, poids normal, pas de déshydratation
- **Traitement** : arrêt du diurétique, restriction hydrique, régime salé normal

Surveillance biologique d'un traitement par diurétique

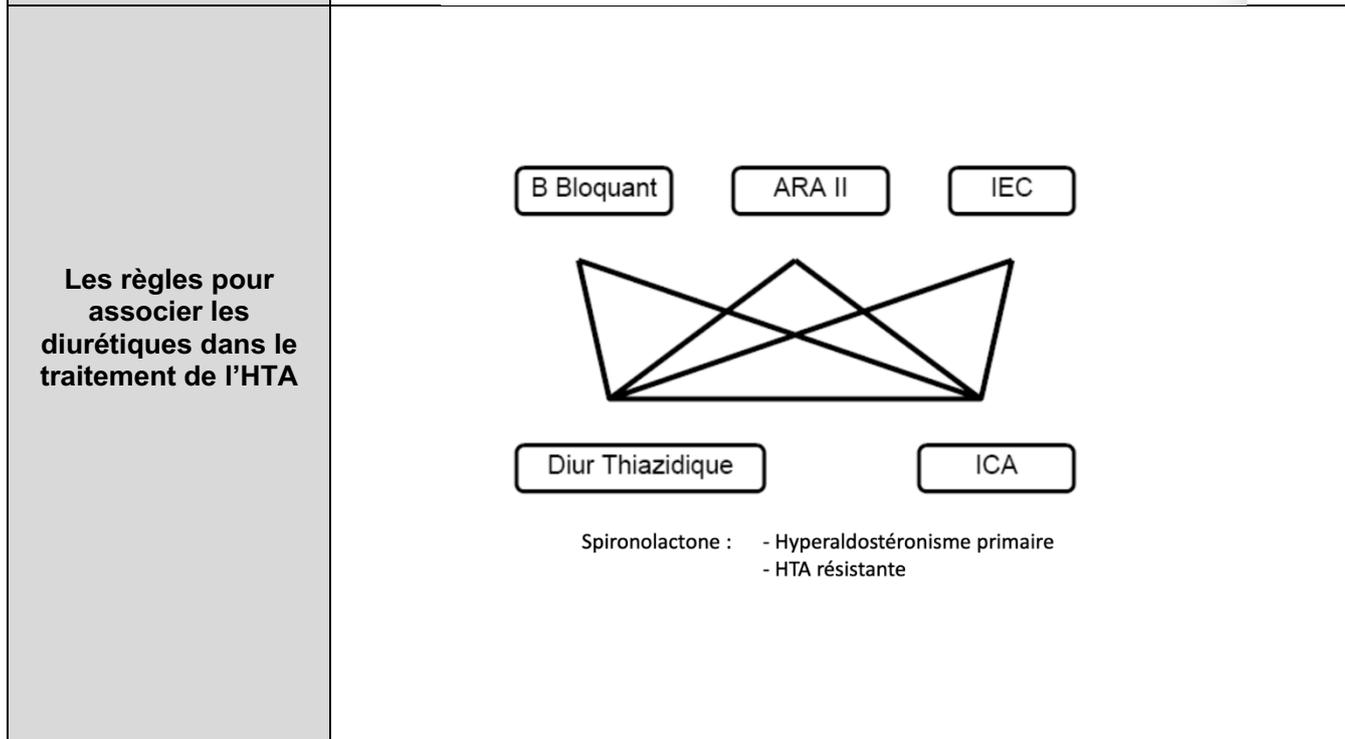
Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone
<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Kaliémie (B) 	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) •Kaliémie (B) •Natrémie (B) •Uricémie (A) •Glycémie (A) 	<ul style="list-style-type: none"> •Créatinine (A) • Kaliémie (A)

(A) : Augmentation (B) : Baisse

Diurétiques disponibles en France avec l'indication « traitement de l'hypertension »

Thiazidique	Antialdostérone	Thiazidique + antialdo
Esidrex® (HCTZ 25) Fludex 1,5 LP® (indapamide 1,5) Isobar® (methyclothiazide 5)	Aldactone® (spironolactone 25 spironolactone 50 spironolactone 75) Modamide® (amiloride 5)	Aldactazine® (Altizide 15 + spiro 25) Moduretic® (HCTZ 50 + amiloride 5) Prestole® (HCTZ 25 + triamterene 5)

Le **Lasilix®** (furosémide) indiqué si insuffisance rénale sévère ou insuffisance cardiaque



Antihypertenseurs en combinaison fixe diurétique thiazidique + AA2 ou IEC

HCTZ 12,5 mg +	HCTZ 25 mg +	Indapamide 0,625	Indapamide 1,25
Candesartan 8 Candesartan 16 Irbesartan 150 Irbesartan 300 Valsartan 80 Valsartan 160 Losartan 50 Telmisartan 40 Telmisartan 80	Irbesartan 300 Valsartan 160 Telmisartan 80		
Ramipril 5 Enalapril 20 Lisinopril 20 Captopril 50		Perindopril 2	Perindopril 4

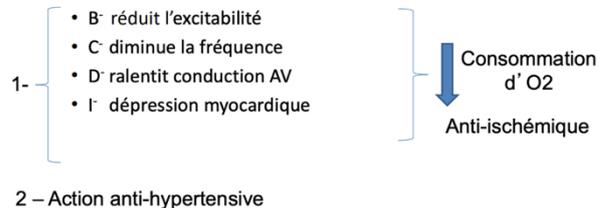
Prescription et surveillance des bêtabloquant

Pharmacodynamie des bêtabloquant

- 1) Blocage **des récepteurs bêta adrénergiques** Inhibition de l'effet de la stimulation sympathique :
- Bathmotrope - : réduit l'excitabilité
 - Chronotrope - : diminue la fréquence
 - Dromotrope - : réduit la conduction AV
 - Inotrope - : dépression myocardique
- = diminution de la consommation d'O₂ -> anti-ischémique

2) **Action anti-hypertensive** —> découverte fortuite

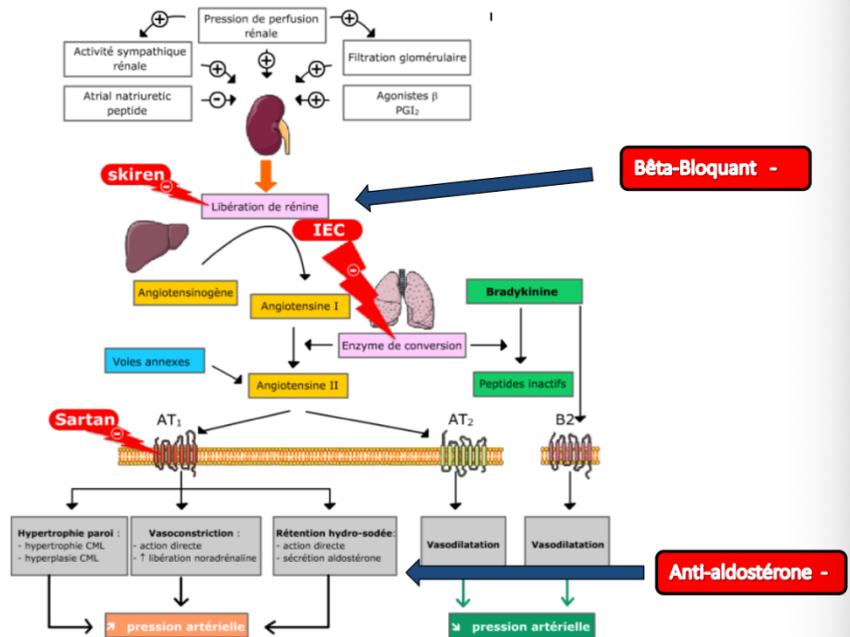
Blocage des récepteurs bêta adrénergiques
Inhibition de l'effet de la stimulation sympathique
Bathmotrope, Chronotrope, Dromotrope, Inotrope



Mécanisme de l'action anti hypertensive des bêtabloquants

- Baisse du débit cardiaque (+)
- Libération de facteur atrial natriurétique (+)
- Augmentation de la sensibilité des barorécepteurs (+)
- Baisse de la libération périphérique de NorAdrénaline (+)
- Baisse du tonus sympathique par une action centrale (++)
- Baisse des résistances périphériques (++)
- Réduction de la sécrétion de la rénine (+++)

Les antihypertenseurs qui ciblent le système rénine angiotensine



Classification des Bêtabloquants

1^{ère} Génération	Non-cardio-sélectif	Propranolol
2^{ème} Génération	β_1 -sélectif	Atenolol Metoprolol Betaxolol Bisoprolol
3^{ème} Génération	Propriété complémentaire (vasodilatation)	Carvedilol Celiprolol Nebivolol

Pharmacocinétique des Bêtabloquants

Criteria	Bisoprolol	Atenolol	Metoprolol	Carvedilol	Nebivolol*
Plasma elimination half-life (h)	10-12	6-9	3-4	6-7	8/27
Absorption (%)	> 90	40-60	> 90	85	>95
First-pass effect (%)	< 10	-	25-50	60-75	88/4
Bioavailability (%)	90	50	50-75	25	12/96
Protein binding (%)	35	3	12	98	98
Active metabolites	-	-	-	(+)	+++
Balanced clearance	+	-	-	-	-

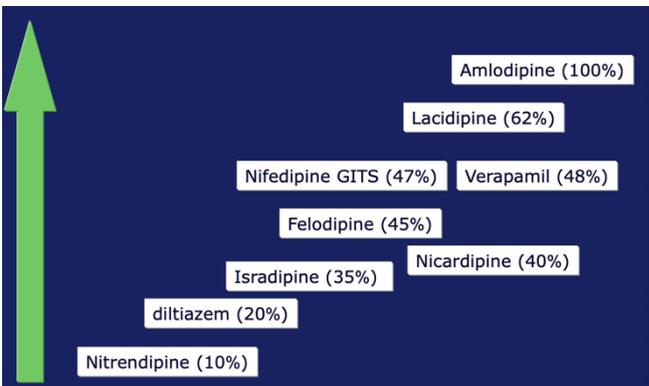
Indications cardiologiques des bêtabloquants selon l'AMM

- Traitement de l'**HTA essentielle**
- Traitement de l'**IC chronique stable** avec réduction de la fonction **ventriculaire systolique gauche** en complément des IEC et des diurétiques
- Prophylaxie des **crises d'angor d'effort**
- **Tachycardies supraventriculaires paroxystiques**

Usages cardiologiques des bêtabloquants pour le TTT de l'HTA	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être utilisé chez les sujets de moins de 60 ans avec une HTA avec signes d'adrénergic - Recommandé en association avec toutes les classes d'antihypertenseur en cas d'indication spécifique du bêta bloquant - Recommandé comme une des classes d'antihypertenseur ayant démontré une efficacité pour la prévention des maladies cardio-vasculaires par comparaison au placebo
Effets indésirables des bêtabloquants au cours du TTT de l'HTA	<ul style="list-style-type: none"> - Asthénie d'effort est fréquente - Syndrome de Raynaud est rare - Dysfonction érectile est rare (pas plus fréquente que sous placebo)
Contre-indication des bêtabloquants lors de leur usage comme un antihypertenseur	<ul style="list-style-type: none"> - IC aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'IC - BAV des 2^e et 3^e degrés - Bradycardie symptomatique - Asthme sévère - Formes sévères des troubles artériels périphériques occlusifs ou formes sévères du phénomène de Raynaud - Phéochromocytome non traité

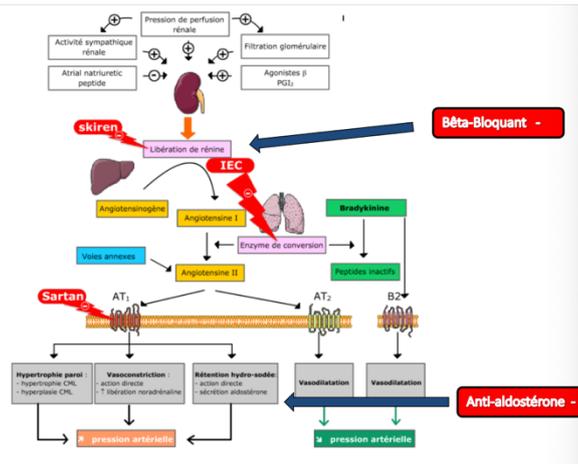
Prescription et surveillance des antagonistes calciques

Pharmacologie des antagonistes calciques	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px;"> Dihydropyridine Vasodilatateur tachycardisant </th> <th style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px;"> Non DHP Vasodilatateur bradycardisant </th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine 5mg 10mg • Lercanidipine 10 mg 20 mg • Felodipine 5 mg LP • Nitrendipine 20 mg 50 mg LP • Nifedipine 20 LP </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem 60mg 200 mg LP 300 mg LP • Verapamil 120 240 LP </td> </tr> </tbody> </table> <p><i>2 grandes sous familles : dihydropyridine vasodilatateur et tachycardisant et les non DHP vasodilatateur bradycardisant.</i></p> <p><i>NB : Nécessité de prescrire la nitrendipine 20 mg 3x/J ou 50 mg 2x/J car ces médicaments ont une durée d'action insuffisante pour être prescrit 1 fois/J. Si le nom du médicament est suivi de LP il peut être prescrit 1x/J.</i></p>	Dihydropyridine Vasodilatateur tachycardisant	Non DHP Vasodilatateur bradycardisant	<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine 5mg 10mg • Lercanidipine 10 mg 20 mg • Felodipine 5 mg LP • Nitrendipine 20 mg 50 mg LP • Nifedipine 20 LP 	<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem 60mg 200 mg LP 300 mg LP • Verapamil 120 240 LP
Dihydropyridine Vasodilatateur tachycardisant	Non DHP Vasodilatateur bradycardisant				
<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine 5mg 10mg • Lercanidipine 10 mg 20 mg • Felodipine 5 mg LP • Nitrendipine 20 mg 50 mg LP • Nifedipine 20 LP 	<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem 60mg 200 mg LP 300 mg LP • Verapamil 120 240 LP 				

Durée d'action des antagonistes calciques	 <p>La différence des antagonistes calciques provient de leur durée d'action.</p>
--	---

Prescription et surveillance des IEC

Les antihypertenseurs qui ciblent le système rénine angiotensine



L'angiotensinogène est synthétisé par le foie. Il est ensuite soumis à l'action de la rénine et donne alors l'angiotensine I. L'enzyme de conversion transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2. Cette dernière est le substrat du récepteur AT1 (et des récepteurs AT2 dans une moindre mesure). Les médicaments agissent sur le récepteur AT1. Diminution de la production d'angiotensine 2 et action sur la bradykinine (rôle dans l'inflammation). Inhibition de la dégradation de la bradykinine (rôle dans la toux et dans l'angioedème).

Effets hormonaux des bloqueurs du système rénine angiotensine

	Rénine Active	Activité rénine plasmatique	Angiotensine 2	Peptide P Bradykinine
IEC	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↑↑↑
ARA2	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	→
IDR	↑↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	→

Les IEC augmentent la rénine active, la bradykinine, et diminuent l'angiotensine 2. C'est ce qui explique l'effet hypotenseur.

Durée d'action des IEC après une prise unique quotidienne

T/P ratio > 50%	T/P ratio 40 - 50%	T/P ratio < 40%
fosinopril (64%)	enalapril (40% to 64%)	benazepril (40%)
Ramipril (50% to 63%)	Cilazapril (10% to 80%)	perindopril (35%)
trandolapril (50% to 100%)	lisinopril (30% to 70%)	quinapril (10% to 40%)
		moexipril (0% to 9%)

La durée d'action est inégale selon les molécules. La majorité des inhibiteurs de conversion n'atteignent pas les 24h. Un T/P < 50% indique une durée insuffisante pour une action sur 24h.

Indication des IEC selon l'AMM

- TTT de l'HTA
- Prévention de la **néphropathie chez le diabétique de type 1**
- Prévention de l'**IC symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique** (FE < 35%)
- Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un **ATCD d'IDM et/ou revascularisation**

Usage des IEC dans l'HTA

- Recommandés en 1^{er} intention
- Utilisables chez les sujets de plus de 70 ans avec **surveillance de la fonction rénale** (risque d'IR aiguë) → dosage de la créatinine
- Sont recommandés en association avec **les diurétiques thiazidiques et/ou les antagonistes calciques**
- Ne sont pas recommandés en association **avec les sartans**
- A débiter à dosage normal sans risque d'hypotension de 1^{ère} dose

Usage des IEC dans l'IC

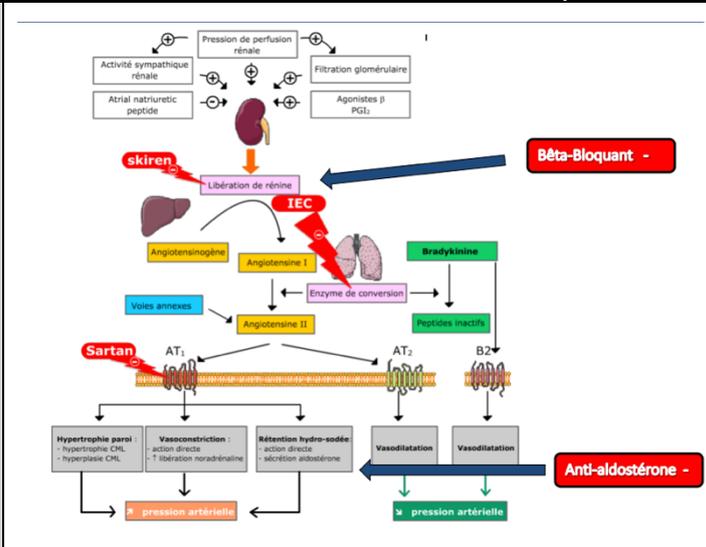
- Recommandés en 1^{er} intention
- Utilisables chez les sujets de plus de 70 ans avec surveillance de la fonction rénale (après 8J puis tous les ans)
- Sont recommandés en association avec **les diurétiques thiazidiques, la spironolactone, les bêtabloquants**
- Ne sont pas recommandés en association avec les sartans
- A débiter à dosage faible car risque d'hypotension de 1^{ère} dose
- Contre-indiqué chez la femme enceinte en **particulier au 2^e et 3^e trimestre**

Effets indésirables des IEC

- La **toux** est l'effet indésirable le + fréquent (20%)
- La toux, si elle survient, peut survenir **même après plusieurs semaines suivant la prescription initiale**
- **Angio-œdème** est 3 fois plus fréquent qu'avec un sartan
- Angio-œdème sans détresse respiratoire est le plus fréquent (plutôt localisé au niveau de la face).
- **Hyperkaliémie** à craindre en cas de prescription avec un diurétique anti-aldostérone (sujet âgé) (co-prescription fréquente pour les insuffisance cardiaque).

Prescription et surveillance des antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2, sartans)

Les antihypertenseurs qui ciblent le système rénine angiotensine



La rénine est la cible des bêtabloquants. L'angiotensine 1 est dégradé par l'angiotensine 2 grâce à l'enzyme de conversion. Angiotensine 2 a une action vasoconstrictrice par l'intermédiaire du récepteur AT1. Les antagonistes de l'angiotensine 2 bloquent AT1.

Effets hormonaux des bloqueurs du système rénine angiotensine

	Rénine Active	Activité rénine plasmatique	Angiotensine 2	Peptide P Bradykinine
IEC	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↑↑↑
ARA2	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	→
IDR	↑↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	→

Augmentation de la rénine par un feedback négatif. Pas d'effet sur la bradykinine donc meilleure tolérance.

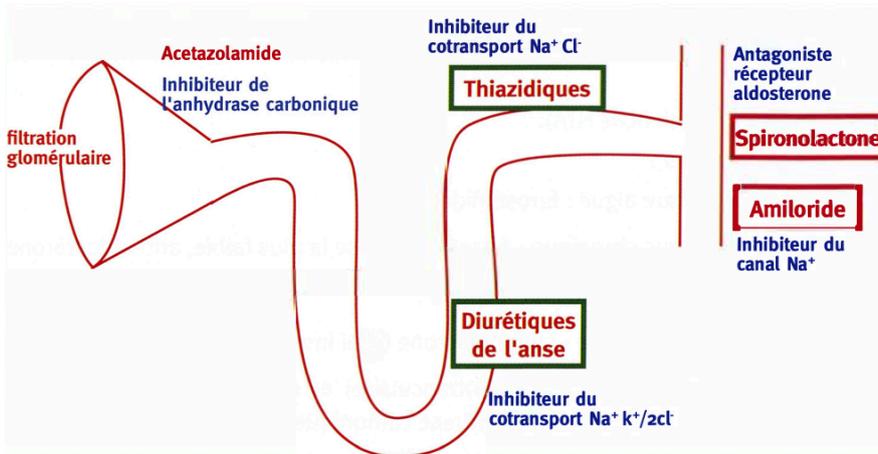
Propriétés pharmacologiques des sartans

Durée action 12 h	Durée action 18 h	Durée action 24 h
Eprosartan 150 300	Losartan 50 100	Olmesartan 10 20 40 Irbesartan 75 150 300 Candesartan 2 4 8 16 Telmisartan 40 80 Valsartan 40 80 160

	Dosage en fonction du poids du patient : si patient de -50 kg on prescrit le faible dosage, si patient fait plus de 80 kg : on prescrit 300 mg (à savoir ++).																		
Indication des sartans selon l'AMM	<ul style="list-style-type: none"> - TTT de l'HTA - Prévention de la néphropathie chez le diabétique de type 2 - TTT de <u>l'IC chronique avec FE <math>< 40\%</math> chez les patients adultes</u>, lorsque le TTT par IEC est inadapté en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication - Réduction du <u>risque d'AVC chez les adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche</u> (losartan) 																		
Usage des sartans dans l'HTA	<ul style="list-style-type: none"> - Recommandés en 1^{er} intention - Utilisables chez les sujets de plus de 70 ans avec surveillance de la fonction rénale (risque d'IRA) - Sont recommandés en association avec les diurétiques thiazidiques et/ou les antagonistes calciques - A débiter à dosage normal sans risque d'hypotension de 1^{ère} dose 																		
Effets indésirables des sartans	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence des effets indésirables comparable à celle observée avec un placebo dans les études en double-aveugle - Fréquence de l'hypokaliémie est plus basse sous l'association ARA2/diurétique thiazidique que sous l'association antagoniste calcique/diurétique thiazidique - La fréquence des OMI est plus basse sous l'association ARA2/antagoniste calcique que sous l'association bêtabloquant / antagoniste calcique - Une IRA survenant sous un TTT par AA2 doit faire rechercher une néphropathie vasculaire - Contre-indiqué chez la femme enceinte en particulier au 2^e et 3^e trimestre 																		
Les critères de choix entre IEC et ARA2	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Effet sur la PA</th> <th>Effets secondaire</th> <th>Persistance</th> <th>Prévention cardio-vasculaire</th> <th>Coût</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IEC</td> <td>+++</td> <td>++</td> <td>++</td> <td>++</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>ARA2</td> <td>+++</td> <td>+++</td> <td>+++</td> <td>+++</td> <td>++</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"> ++ : Favorable +++ : Très favorable </p>		Effet sur la PA	Effets secondaire	Persistance	Prévention cardio-vasculaire	Coût	IEC	+++	++	++	++	++	ARA2	+++	+++	+++	+++	++
	Effet sur la PA	Effets secondaire	Persistance	Prévention cardio-vasculaire	Coût														
IEC	+++	++	++	++	++														
ARA2	+++	+++	+++	+++	++														
Données générales sur les médicaments antihypertenseurs																			
Les associations d'antihypertenseurs recommandées	<p>En cas d'objectif tensionnel non atteint, plusieurs combinaisons (en termes de dose et de composition) peuvent être essayées avant le passage à une trithérapie antihypertensive.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD BSR[Bloqueur du système rénine-angiotensine] <--> DT[Diurétique thiazidique] BSR <--> AC[Antagoniste calcique] DT <--> AC </pre> <p> Diurétique thiazidique HCTZ 12,5 puis 25 mg/j Indapamide 1,5 mg/j </p> <p> Antagoniste calcique Amlodipine 5 puis 10 mg/j Lercanidipine 10 puis 20 mg/j </p> </div>																		

<p>Au-delà de la trithérapie ?</p>	
<p>A connaître +++</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'action anti-hypertensive d'un régime avec diminution du sel est de -4/-2 mmHg (pour une diminution de 5 g de sel par jour) - L'action anti-hypertensive d'une monothérapie par anti-hypertenseur est de -10/-5 mmHg (PAS/PAD) - Les 5 familles pharmacologiques ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications CV par comparaison à un placebo : diurétique thiazidique, bêta-bloquant, IEC, AA2, antagoniste calcique - Un bêta-bloquant (aténolol) est moins efficace pour la prévention des AVC qu'un antagoniste calcique (amlodipine) ou qu'un AA2 (losartan) chez les hypertendus de plus de 60 ans - Selon la recommandation HAS 2016 : début par une monothérapie et bithérapie après 4 semaines si la PA est non contrôlée - Les AA2 ont un meilleur profil de tolérance que les IEC (toux, angio-œdème) - Depuis 2017, tous les antihypertenseurs sont génériques en France
<p>Les erreurs à ne pas faire +++</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de décision de débuter un TTT sans au préalable une automesure ou une MAPA (pour éliminer une HTA blouse blanche) - Pas de régime « sans sel » chez l'hypertendu sans IC - Pas de début de TTT par un médicament n'ayant pas démontré un bénéfice sur la prévention des complications CV - Pas de faible dose d'un IEC pour débuter le traitement dans l'HTA, mais faible dose pour débuter le TTT dans l'IC - Pas de bêta-bloquant pour débuter le traitement chez un hypertendu de plus de 60 ans - Pas de pression de furosémide (lasilix) pour le traitement de l'HTA en l'absence d'IR sévère ou d'IC - Pas de prescription en une fois par jour pour les antihypertenseurs avec ½ vie courte (nicardipine, captopril) - Pas d'association d'un IEC avec un AA2 dans l'HTA non compliquée

Petit Récap'



Classe pharmacologique	Mécanisme d'action	Principales indications	EI/CI	Interactions
-⊖ Médicaments SRA IEC « pril » ARAII « sartan » Inhibiteurs de la rénine aliskiren	Effets hémodynamiques : Résistances vasculaires périphériques diminuées Effets rénaux : augmentation flux sanguin, effet antiprotéinurique Effets humoraux : diminution angiotensine 2 et aldostérone Augmentation bradykinine (IEC)	HTA Insuffisance cardiaque (post IDM, Néphropathie diabétique)	CI Grossesse EI Toux (IEC) — EI hyperK (si interaction, IR) CI EI IR aiguë CI sténose bilatérale art. rénales EI Œdème angioneurotique CI EI Entéropathie grave : olmesartan	AINS (IR, hyperK) Lithium (aug lithémie) Diurétique épargnK (hyperK) Pas d'association IEC + ARAII (IR, HyperK)

-⊖ Inhibiteurs calciques Action cardiaque (i-d-c-) verapamil, diltiazem Action vasculaire vasodilatateurs (circulation générale et coronaire) : dihydropiridine "dipine" nifédipine	Inhibe l'entrée de Ca dans la cellule en bloquant les canaux voltage dépendant L	HTA Angor Troubles du rythme	EI Céphalées, flush, œdème membres inférieurs EI Bradycardie sinusale, BAV (diltiazem, verapamil) CI BAV 2 et 3 EI Insuffisance cardiaque CI (diltiazem verapamil, effet i-)	Médicaments transformés par le CYP3A4 : verapamil et diltiazem puissants inhibiteurs du CYP3A4
--	--	------------------------------------	--	--

Classe pharmacologique	Mécanisme d'action	Principales indications	EI/CI	Interactions
-⊖ Bêta bloquants « lol » cardiosélectifs aténolol, acébutolol antagoniste alpha labétalol, carvedilol ASI pindolol non sélectifs sans ASI propranolol, nadolol...	Antagonistes récepteur β1 Diminution sécrétion rénine c- d- b- i-	HTA Angor Insuffisance cardiaque (métoprolol, bisoprolol, carvedilol, nébivolol) Troubles du rythme Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde Autres (migraine, varices œsophagiennes, glaucome...)	EI Bradycardie EI Phénomène de Raynaud CI refroidissement extrémités EI Insomnies cauchemars Impuissance, trouble de la libido EI BAV CI BAV 2 et 3, insuffisance cardiaque aiguë CI si non contrôlée EI Bronchoconstriction CI asthme Angor de Prinzmetal	Potentialisation de l'effet anti hypertenseur d'autres médicaments
-⊖ Dérivés nitrés trinitrine, isosorbide trinitrate molsidomine	Sources de NO Vasodilatation veineuse (diminution précharge) artérielle (diminution post charge mais réflexe sympathique) coronaire (augmentation débit sanguin coronaire) et action anti spastique	Maladie coronarienne Voie sublinguale (crise) Fenêtres thérapeutiques	EI Céphalées EI Hypotension EI Vasodilatation cutanée (érythème facial, bouffées de chaleur) CI Inhibiteur phosphodiesterase de type 5	Inhibiteur phosphodiesterase de type 5 (collapsus hypotensif)

PS4 - MÉDICAMENTS NEUROLOGIQUES

Cours rédigé par Tanguy <3 Vous avez déjà certaines bases concernant les médicaments neurologiques, donc en vrai ils vous restent surtout à apprendre les CI et effets indésirables ! Allez courage, vous êtes déjà à quasi la moitié du poly, ce n'est pas le moment de déprimer (t'as capté le jeu de mot haha ? Non mdr ? sah c'était nul). Bon courage <3



Niveau de difficulté : 3,5/5
Temps estimé : ++

Partie 1 : Neurotransmetteurs centraux

Partie 2 : Psychotropes

I- Introduction.

<p>Théorie biologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un certain nb d'arguments dans l'explo des patho psy et neuro montrent des dysfonctionnements de neuromédiateurs (NT) (un ou plusieurs) • Ces dysfonctionnement sont-ils donc une cause ou une conséquence ? • Cela entraîne la modification d'activité de certaines régions cérébrales car ces NT sont présents dans des zones bien précises du SN et assurent des fonctions particulières.
<p>Physiologie synaptique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les NT → permettent la transmission d'info entre deux neurones au sein de la synapse • La transmission se fait par dépolarisation présynaptique → ouverture des canaux Ca²⁺ voltage dépendant présynaptique • Puis libération du NT dans la fente synaptique • Stimulation, par l'intermed d'un R, du neurone post synaptique afin de transmettre le signal. • Ce système implique la synthèse et le stockage de NT dans le neurone présynaptique, la présence de R post synaptiq spécifiques, et un syst de régulation du NT sur le neurone présynaptique. • Les NT assurent la transmission de l'info • Au niveau du neurone présynaptiq → synthèse et libération de NT, recapture par transporteur spécifique, liaison à des autoR • Au niveau de la fente synaptique → dégradation des NT • Au niveau des neurones postsynaptiq → présence de R spécifiques aux NT : R canaux dits ionotropiques induisant une entrée massive d'ions (pouvant entraîner l'apparition d'un potentiel post synaptique) ou récepteur couplé à des protéines G dits métabotropiques (induisant des cascades de signalisation). • → cela induit une dépolarisation du neurone post synaptique
<p>Cibles pharmacologiques de la synapse</p>	<p>Augmentation ou diminution de la neurotransmission :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Moduler la synthèse ou la libération du NT → Interférer avec la recapture du NT (inhibiteurs de recapture) → Inhiber la dégradation du NT (inhibiteurs enzymatiques) → Moduler (bloquer ou activer) les récepteurs postsynaptiques → Agir au niveau de la transduction du signal

II - Antipsychotiques/neuroleptiques.

<p>Principes généraux.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ce qui sous tend l'effet thérapeutique et qui est commun à l'ensemble des neuroleptiques (les conventionnels de 1e génération et les atypiques de 2nde génération) → C'est le BLOCAGE des récepteurs dopaminergiques. • Ce sont donc des substances antagonistes dopaminergiques (DA)
-----------------------------------	---

<p>Voies dopaminergiques (DA)</p>	<p>Ces neuroleptiques agissent sur les voies DA. Ces voies DOPAMINERGQUES sont impliquées dans différentes fonctions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La voie nigro striée (part de la substance noire vers le striatum) : est impliqué dans le contrôle du mouvement. - La voie mésolimbique (part de l'aire tegmentale ventrale vers l'hippocampe et l'amygdale) est impliquée dans la vie émotionnelle et la motivation. Son hyperfonctionnement peut induire des inadéquations entre les actions du sujet et les événements extérieurs (et donc induire des comportements inadéquats → addictions, plaisir, délire, hallucinations). - La voie mésocorticale : est très impliquée dans le fonctionnement du lobe frontale. Si hypofonctionnement → symptômes négatifs à type de retrait, de repli, et de tb mnésiques, cognitifs. - La voie tuberoinfundibulaire est impliquée dans tous les phénomènes endocriniens (sécrétion de prolactine).
<p>Action des neuroleptiques sur les voies DA</p>	<p>L'action de ces neuroleptiques va avoir différentes conséquences selon la voie sur laquelle elles agissent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ils vont avoir un effet thérapeutique recherché par l'action sur la voie mésolimbique avec un effet anti productif. • Leur action sur la voie nigro striée va entraîner une anomalie du contrôle moteur comme EI, notamment le syndrome extra pyramidal (sd parkinsonien), des dyskinésies post neuroleptiques, des dystonies et de l'akathisie. • L'action inhibitrice des voies méso corticales peuvent être à l'origine de symptômes négatifs avec des tb cognitifs • L'action sur la voie tuberoinfundibulaire entraîne des symptômes endocriniens à type de galactorrhée, de gynécomastie et d'aménorrhée.
<p>Les autres effets pharmacologiques</p>	<p>Sont fonctions des classes Sont liées à l'inhibition d'autres R avec possibilité d'une action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticholinergique : avec des symptômes de type constipation, bouche sèche, rétention urinaire, tb de la mémoire, confusion. - Blocage des R alpha1 noradrénergique : à l'origine de symptômes vasculaires comme une hypotension artérielle ou une hypotension orthostatique. - Action antihistaminique H1 : sédation possiblement utile, modification de comportement alimentaire avec modif des prises alimentR - Blocage des R 5 HT2 : induisant une anxiolyse, modification des comportements alimentaires (avec augmentation des ingestats)
<p>Distinction des neuroleptiques.</p>	<p>Au sein des neuroleptiq on distingue les neuroleptiques conventionnels ou de 1ère génération et les atypiques, de 2nde génération.</p>
<p>Neuroleptiques (NLP) conventionnels</p>	<p>Sont regroupés en familles chimiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les phénothiazines (CHLORPROMAZINE (Largactil)) • Les butyrophénones (HALOPERIDOL (Haldol)) • Les thioxanthènes (FLUPENTIXOL (Fluanxol)) • Les benzamides (AMILSULPRIDE (Dogmatil)) <p>Le choix du neuroleptique se fait en fonction de l'effet recherché et de la tolérance du patient : sommes nous dans l'urgence ? Est ce qu'on veut un neuroleptique sédatif/antiproductif ? Dans tous les cas le ttt est à réévaluer pr adapter les posologies en fonction des effets sur le plan thérapeutique et des EI.</p>
<p>NLP Atypiques</p>	<p>Leur ppale particularité est d'avoir non seulement l'action antagoniste dopaminergique au niveau mésolimbique responsable de l'effet antiproductif recherché MAIS ÉGALEMENT la moindre présence de Sd Extra Pyramidal par mécanisme indirect par interaction du syst dopaminergique et sérotoninergiques au niveau nigro strié. Ces neuroleptiques se lient au R 5HT2 de la sérotonine au niveau présynaptique dopaminergique, entraînant une augmentation de la libération DA et la diminution du blocage DA au niveau nigro strié et donc une meilleure tolérance sur le plan sympto.</p>

Antipsychotiques (AP) atypiques	<ul style="list-style-type: none"> • Risperidone • Olanzapine • Quetiapine • Clozapine (Attention → il faut prescrire ce médicament avec une surveillance de la NFS pré thérapeutique puis de façon régulière ttes les semaines pdt 18 semaines puis espacées de façon mensuelle avec l'ensemble des résultats consignés sur un carnet spécial (risque d'agranulocytose pus spécifique avec ce médicament++).
Apiriprazole (ABILIFY)	<ul style="list-style-type: none"> - Neuroleptique - Action D2 agoniste partiel - Effet différent en fonction du niveau de dopamine (DA) local et des voies DA sur lequel il agit - Il a des effets associés au niveau du système sérotoninergique : • Effet 5HT2 antagoniste → peu de synd extra pyramidal et d'effets cognitifs • Effets agonistes partiels des 5HT1A → effets sur l'anxiété, la dépression et les effets négatifs et cognitifs.
AP : doubles potentialité d'agoniste et d'antagoniste	<p>Le terme d'agoniste partiel peut avoir différentes conséquences :</p> <p>→ Si le médiateur endogène est absent ou en concentration très faible au niveau du R = L'agoniste partiel se lie au R et exerce une activité d'agoniste partiel en terme d'effet.</p> <p>→ si le médiateur endogène est présent (qualité d'un agoniste entier) avec une concentration importante ou qu'un agoniste entier est présent = alors la substance qui est agoniste partiel a une affinité suffisante pr déplacer le médiateur ou l'agoniste entier. La substance agoniste partiel va alors agir en tant qu'antagoniste en terme d'effet observé car son effet sera inférieur à l'effet basal en présence de l'agoniste entier.</p>
Forme galéniques des AP	<ul style="list-style-type: none"> • Ils peuvent tous être pris par voie orale. • Forme injectable possible →elles peuvent avoir des indications en thérapeutique, par exemple pour avoir un effet rapide dans le cas d'un patient violent/agité (LOXAPAC), et puis également on peut rechercher un effet prolongé, par exemple pour la bonne observance (les patients viennent tous les 15J pr se faire injecter le ttt et n'ont plus à le prendre ts les j) (HALOPERIDOL, FLUPHÉNAZINE, PIPOTIAZINE...).
Évaluation du rapport Bénéfice/risque des AP Les EI	<ul style="list-style-type: none"> - Un des éléments peut être l'évaluation de sd parkinsonien ou de mvmts anormaux comme les dystonies ou l'akathisie. - L'induction de syndrome extra pyramidaux est beaucoup plus fréquente chez les patients traités par NL conventionnels(10 à 30%) que chez les patients traités par des NL atypiques (2 à 10%). - → MAIS manque de recul, surtout avec patients de Novo et NL atypiques pr caractériser les fréquences des effets.
Les EI Dyskinésie post neuroleptique	<p>Dyskinésie aigüe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crise oculogyres, trismus, torticolis spasmodiques - Survient en règle dans les 1ers jours d'introduction d'un ttt neuroleptique - Chez les nourrissons et avec les prises d'antiémétiques (neuroleptiques cachés) <p>Dyskinésie tardive :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Due à une hypersensibilité des R et éventuellement d'atteinte d'autres systèmes. - Le risque de survenue paraît moindre avec les neuroleptiques atypiques (5 à 10fois moindres), si on utilise des doses élevées ou un traitement chronique, et en cas d'association à des anticholinergiques de façon systématique
Les EI	<p>Prise de poids assez fréquente, avec les NL de toute génération. Liée à un blocage des voies dopaminergiques et aussi histaminergiques/sérotoninergiques.</p>

<p>Autres EI</p>	<p>Ne pas oublier les TROUBLES ENDOC, SEXUELS et Métaboliques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation de prolactine : galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée, dysfonction sexuelle • Tb sexuels (sous estimés avec pb de déclaration) : baisse de libido, tb de l'érection/éjaculation, du cycle, orgasme, gynécomastie, galactorrhée flee tt ceci liés au blocage DA, à la sédation, à l'hyperprolactinémie. • Diabète : dus à des actions sur plusieurs système de neuroT (DA, 5HT, hist) <ul style="list-style-type: none"> → Forme avant le diabète possible (intolérance au diabète). → Favorisée par la prise de poids vue précédemment. → Induisant une augmentation du risque cardiovasculaire. <p>Augmentation également du risque d'AVC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez la pop agée, démente, - Survenant dans les mois suivant l'instauration du ttt (donc précoce) - Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore connu. <p>Augmentation de la mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez la pop agée, démente - Cet effet est noté pour tous les NL. <p>→ Il y a donc des recommandations EMEA et de l'ANSM.</p> <p>Abaissement du seuil épileptogène → risque accru de crises convulsives.</p> <p>Allongement QT+++ avec risque très important de torsades de pointes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il faut faire un ECG pré thérapeutique - Attention aux associations médicamenteuses ! <p>la connaissance de ces Effets secondaires est très importante car elle a conduit à une mise au point de l'ANSM en mars 2010 qui est actuellement insuffisamment suivi. Cela a fait l'objet d'un rappel en 2018 sur la nécessité des règles de surveillance cardio mécaniques de ces ttt.</p>
<p>Un effet indésirable à connaitre +++</p>	<p>LE SYNDROME MALIN</p> <ul style="list-style-type: none"> • À connaitre absolument • À évoquer absolument devant la survenue d'une hyperthermie et d'une rigidité chez un patient traité par NL. • Peut apparaître avec tt NL <p>Les symptômes ppx à connaitre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperthermie (>38°C) - Hypertonie majeure, augmentation des CPK avec risque de rhabdomyolyse pouvant induire une insuffisance rénale - Tremblements - Tb de la conscience - Tb neurovégétatifs - Nécessite urgemment l'arrêt du NL, d'avoir des mesures de RÉA. <p>Cela va faire poser la question de la reprise d'un ttt éventuel (décision pas tjr simple)</p>
<p>Indications des ttt NL</p>	<p>Indications en psychiatrie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schyzophrénie, état maniaque, état d'agitation (pr formes injectables) dans la prévention des rechutes des tb bipolaires (QUETIAPINE) <p>Indications en neurologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Certaines manifestations psychotiques (hallucinations, délires) peuvent poser l'indication de NL. Par exemple dans Alzheimer (il faut alors les prescrire de façon ponctuelle) ou dans la maladie de Parkinson (notamment la CLOZAPINE) - Attention aux EI !

III- Antidépresseurs (AD)

<p>Théorie biologique de la dépression</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypofonctionnement monoaminergique et notamment sérotoninergique avec en retour une hypersensibilité des R. <p>TTT :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Imipraminiques non sélectifs → IRS (inhibiteurs de la recapture de la 5HT) → IRSNA (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT et noradrénaline (NA)) → IMAO (inhibiteur de la mono amine oxydase) (voir TABLEAU)
<p>AD imipraminiques : effets</p>	<p>Ce qui sous tend l'effet thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition recapture non sélectifs de la sérotonine, de la noradrénaline et DA - Modification de la sensib et du nb de R. <p>Les autres effets pharmaco; Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticholinergique M1 - Antihistaminique H1 (pd, sédation) - Bloqueurs alpha1 (hypotension, sédation). <p>il faut une surveillance cardioV avec des ECG et une surveillance de la ten° artérielle.</p> <p>autres effets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiaques : tachycardie par effets anticholinergiques, alpha bloquants, béta adrénergiques et quinidine like, multiples risques pouvant induire des tb du rythme <p>Autres effets indésirables non spécifiques (idem pr tous les antidépresseurs) : Liés à la maladie : TS (par levée d'inhibition), inversion de l'humeur (avec virées maniaques), délire</p>
<p>AD imipraminiques : PCK</p>	<p>PCK :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résorption digestive rapide et importante (ttt per os) - Forte affinité tissulaire - Métabo hépatique (dérivés actifs et inactifs) - Élimination rénale - Passage transplacentaire et dans le lait maternel.
<p>Les AD inhibiteurs de recapture de la 5-HT (IRS)</p>	<p>Ce qui sous tend l'effet thérapeutique : Inhibition recapture sélectifs de la sérotonine → moins d'effets indésirables ? En faisant donc les ttt de 1ères lignes dans les épisodes dépressifs. Moins d'EI sur le coeur (pas tous) ok mais d'autres effets fréquents peuvent conduire à l'arrêt du ttt.</p> <p>Autres EI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au début du tt des effets digestifs (nausées) - Des tb sexuels - Des mvt anormaux de type akathisie - Hyponatrémie avec un SIADH (sd de sécrétion inappropriée d'ADH) à l'origine d'une confusion (notamment chez le vieux) - Cela peut exacerber l'anxiété - Risque de sd sérotoninergique - Risque de saignements
<p>Les IRS : exemples</p>	<p>FLUOXÉTINE, PAROXTINE, SERTRALINE, FLUVOXAMINE, CITALOPRAM, ESCITALOPRAM (pour ces deux derniers, en plus des effets décrits précédemment, on peut avoir des allongements du QT dit dose dépendant).</p>

IRS : PCK	<p>PCK :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résorption digestive - Métabolisme hépatique - élimination biliR et urinaire - T 1/2 d'environ 24H sauf pr la fluoxétine (2/7J) - Interaction possibles : <ul style="list-style-type: none"> Inhibiteurs CYP 2D6 : Fluoxétine Inhibiteurs CYP 1A2 : Fluvoxamine Inducteurs : Millepertuis
AD inhibiteur de recapture de 5HT/NA (donc mixtes)	<p>VENLAFAXINE, MILNACIPRAN, DULOXETINE</p> <p>Ils ont les mêmes effets que les IRS auxquels il faut rajouter les EI noradrénergiques (notamment des effets cardiaques et tensionnels → risque de tachyC et d'HTA).</p> <p>PK : la résorption est digestive, le métabolisme est hépatique, l'élimination est urinaire, la demi vie est de 3-11h.</p>
Mode d'action	<p>Les inhibiteurs de recapture agissent plutôt sur les transporteurs des différents amines, mais il y a également un mode d'action par antagonisme des R aux amines. Ces blocages des R alpha 2 ou des R sérotoninergiques vont moduler les transmissions noradrénergique et sérotoninergique et favoriser leur libération (notamment la MIRTAZAPINE ou la MIANSÉRINE).</p> <p>PK : Résorption digestive, métabolisme hépatique, élimination biliR et urinR, T1/2 d'environ 30h nécessitant cependant une prise quotidienne.</p>
Les AD IMAO	<p>IMAO = Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase.</p> <p>Sont de deux types :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les irréversibles et non sélectifs : inhibant la MO A et la B → IPRONIAZIDE et MARSILID <ul style="list-style-type: none"> → Sont réservés à des prescriptions de 2nde ligne pr des cas de dépression résistante car bpc d'EI, soit avec des interactions médicamenteuses avec des sympathomimétiques ou des morphinomimétiques, ou en cas de conso de fromage riche en tyramine pouvant être à l'origine de crise hypertensive paroxystique majeure et dangereuse. • Les IMAO sélectifs : inhibant soit la A ou la B → MOCLOBEMIDE MOCLAMINE <ul style="list-style-type: none"> → Sont de maniement plus simple → cependant risque de sd sérotoninergique si association avec des Triptan ou de la Selegeline.

Résumé sur les ensembles des AD	<ul style="list-style-type: none"> • Sont indiqués dans les épisodes dépressifs majeurs • Difficultés d'établir des posologies chez les personnes d'âges extrêmes : les enfants, les personnes âgées. • le délai d'action est assez loin : 15 J à 3-4 semaines après avoir atteint la dose efficace POUR TOUS LES AD. • La durée de ttt doit être d'au moins 16 à 20 semaines car un ttt d'au moins 6 mois réduit le risque de récurrences. + prolonger le ttt diminue le risque de récurrences. La durée totale du ttt n'est pas tjr évidente et à quelle dose maintenir ces ttt ? • Globalement 70% de répondeurs pr les molécules vues dans le cours. • Mais 30% de non répondeurs quelque soit le ttt : parfois, il faudra associer ce ttt AD à un Antipsychotique si anxiété ou d'éléments psychotiques associés. ATTENTION, l'association avec les BZD n'est pas systématique. • le risque de sd de sevrage implique un arrêt progressif des AD • Certains effets communs : le risque suicidaire à l'instauration, le virage maniaque (si maladie bipolaire associée), la diminution du seuil épileptogène.
Autres indications des AD	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les tb anxieux (pas tous, dose différente) - À visée antalgique, notamment dans les douleurs neuropathiques (imipraminiques, ISRSNA) - Dans L'énurésie (imipraminiques) - Dans le ttt de fond des antimigraineux.

IV- Les Anxiolytiques.

Bases biologiques	<p>Les bases biologiques qui sous tendent les médicaments anxiolytiques sont l'implication de 3 NT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GABA - NA - 5-HT via R 5HT2
Classe anxiolytique de référence	<p>→ Ce sont les BENZODIAZÉPINES (BZD) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sont toutes homogène sur le plan pharmacologique • Effet d'anxiolyse, de sédation, d'anticonvulsivant, oréxigène (animal), myorelaxant, amnésiant • Effet de tolérance et de dépendance
Action des BZD	<p>Cette action passe par une modulation de l'effet du GABA via une fixation sur le R du GABA A au niveau d'un site modulaire. il va nécessiter la fixation du BZD (agoniste) sur un site modulateur mais associé à la fixation du GABA pour avoir une ouverture du canal chlore.</p> <p>Cette modulation se fait par une :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la conductance chlore - Réponse rapide qui conduit à une hyperpolarisation et à une diminution de l'excitabilité neuronale. <p>L'autre mode d'action des BZD est une diminution de la transmission 5HT.</p>
Prescription, arrêt du ttt et CI.	<ul style="list-style-type: none"> • La prescription des BZD doit être limitée dans le temps et réévaluée afin de faire attention aux phénomènes de dépendance. • On doit prescrire une BZD en fonction de l'effet qu'on veut = anxiolytiques ou hypnotiques. • L'arrêt du ttt doit tjr se faire progressivement afin d'éviter soit un effet rebond ou un sd de sevrage. • CI si insuffisance respiratoires, apnées du sommeil, myasthénies, insuff hépatique sévère, porphyries • Attention au sujet âgé, éviter ou réduire les doses.

Autres effets indésirables des BZD	<ul style="list-style-type: none"> • Risques de tb de la vigilance, de confusion (âgé +++), hypotonie, somnolence • Dépression respiratoire (antagoniste FLUMAZENIL) • Coma, TS (antagoniste FLUMAZENIL) • Le FLUMAZENIL est un antagoniste antidote se fixant sur le site des BZD et empêche l'action des BZD (permet la réversion des symptômes) → on doit maintenir ensuite la surveillance des patients. • Effets paradoxaux (enfants vieillard) : agitation, anxiété, augmentation des insomnies, colère, irritabilité, délire, hallucinations. Ces effets peuvent être recherchés dans les états catatoniques où on recherche un effet paradoxal pr permettre aux patients de récupérer une expression corporelle et vocale.
PK des BZD	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption digestive rapide et importante - Demi vie très variable - Élimination urinaire sous forme de métabolites - Métabolisme hépatique générant des BZD actives +++

V- Régulateurs de l'humeur.

Les normothymiques	<ul style="list-style-type: none"> - Le lithium en est le chef de fil. - Quelques antiépileptiques → La Carbamazépine, le Valproate de sodium et la Lamotrigine. - La quétiapine
Mécanisme d'action du lithium	<ul style="list-style-type: none"> • Prend la place du Na⁺ dans plusieurs mécanismes de transport de Na⁺ au niveau des membranes cellulaires • A un effet inhibiteur dû à sa lente dissociation des pompes Na⁺ K⁺ ATPase. • effets sur NT mal connus.

PK	<ul style="list-style-type: none"> - Importants dus aux managements compliqués de ces médicaments. - Résorption rapide : 100%. avec une concentration maximale en 2 à 4 heures pour une forme immédiate. - Pas de liaison aux protéines plasmatiques - Distribution : le lithium passe mal la BHE, mais passe bien dans le lait et le placenta. - Pas de métabolisme hépatique - Excrétion par le rein avec réabsorption tubulaire de 75% et suit le Na⁺. - Sa 1/2 vie est de 24h. <p>La réabsorption tubulaire du lithium est très importante, notamment lorsqu'il y a des variations de sécrétion hydrosodée, particulièrement lors des déplétions hydrosodées (si ttt diurétique associé, régime sans sel, diarrhée, sueurs abondantes). dans ces situations, il y a une augmentation de la réabsorption de lithium qui suit la réabsorption de Na⁺, avec un risque de modification de la lithiémie et donc de la toxicité.</p> <p>→ Il faut donc surveiller particulièrement les patients ss ttt diurétique, sous régime.</p> <p>Ce phénomène conduit à la nécessité d'une surveillance particulière du lithium par un dosage plasmatique notamment car l'index thérapeutique est étroit et également car il existe une relation entre la concentration et l'effet thérapeutique.</p> <p>La concentration minimale efficace est de 0,5 à 0,8 mEq/L qui est la même pour les deux formes mais le dosage ne doit pas se faire au même moment.</p> <p>Pr la forme immédiate → 12h après la prise Pr la forme prolongée → 24h après la prise</p> <p>Attention à l'heure de prélèvement, l'heure de la dernière prise, la forme qu'il pd.</p> <p>Ce dosage doit être fait en cas de signes faisant évoquer un surdosage : en cas de nausées, de tremblements, de soif et de tb de l'équilibre. Ils doivent faire évoquer un début de surdosage en lithium.</p>
-----------	--

Seront à contrôler	→ Avant le ttt et pdt le ttt la fonction rénale (risque de néphropathie tubulo-interstitielle), cardiaque (myocardite), thyroïdienne avant ttt. la surveillance est à rapprocher en raison de possibles interactions médicamenteuses
CI	<p>ABSOLUES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez la femme enceinte et allaitante par passage du lithium dans le lait et à travers le placenta, intolérance au gluten <p>RELATIVES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si diminution d'excrétion rénale, risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale, de prise de diurétiques, d'AINS, d'IEC <p>Les interactions med sont nombreuses : pr ts les médicaments qui diminuent l'excrétion rénale (AINS, diurétique, IEC), mais aussi pr la carbamazépine, les neuroleptiques et en cas d'association avec des IRS du fait du risque majoré de sd sérotoninergique.</p>
Bilan pré thérapeutique	<p>Nécessité d'un bilan préthérapeutique avant la prescription de lithium :</p> <p>Chez la femme : Béta HCG (pr voir si pas de grossesse car sinon faut pas donner le lithium) et arrêt de l'allaitement nécessaire.</p> <p>NFS, glycémie à jeun, iono Créatininémie, clairance, protéinurie TSH, T4, T3 : bilan thyroïdien. ECG si suspicion de tb du rythme. EEG si suspicion de comitialité.</p>

POSOLOGIES	<p>Commencer par doses modérées :</p> <p>TÉRALITHE à forme immédiate : 1/2 matin et midi, 1 le soir TÉRALITHE LP : 1 cp le soir.</p> <p>Puis ajuster la posologie avec la lithiémie (cible de 0,5 à 0,8 mEq/L) avec des dosages pouvant s'espacer progressivement</p>
Indications du lithium	<ul style="list-style-type: none"> - Dans la prévention des rechutes maniaco-dépressives (maladie bipolaire) - En curatif dans les accès maniaques (effet au bout de qq jours).

Récap'

Antipsychotiques / Neuroleptiques	
Mode d'action	Blocage des récepteurs dopaminergiques
Effets pharmacologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Voie nigro-strié → syndrome extra-pyramidal, dyskinésies post neuroleptiques ; dystonie - Voie Mésolimbique → action recherchée - Voie Mésocorticale → troubles cognitifs - Voie Tuberoinfundibulaire → galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée
Autres effets pharmacologiques (en fonction des classes)	<ul style="list-style-type: none"> - Anticholinergique : constipation, bouche sèche, rétention urinaire, trouble de la mémoire, confusion - Blocage des récepteurs α1-noradrénergique : hypotension artérielle et hypotension orthostatique - Action antihistaminique H1 : modification du comportement alimentaire - Blocage des récepteurs 5HT2 : modification comportement alimentaire
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Dyskinésie aiguë (crises oculogyres, trismus, torticolis spasmodiques) - Dyskinésie tardive - Troubles endocriniens, sexuels et métaboliques (augmentation prolactine, troubles sexuels, diabète) - Augmentation risque AVC (population âgée, démente) - Augmentation mortalité (population âgée, démente) - Allongement QT +++ - Syndrome malin +++ (hyperthermie, rigidité)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Psychiatrie : schizophrénie, état maniaque, état d'agitation, rechute troubles bipolaires - Neurologique : manifestation psychotique (Alzheimer, Parkinson)

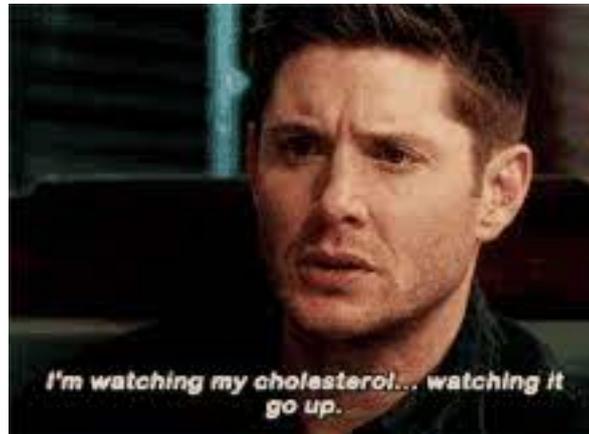
Antidépresseurs	
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> - Imipraminiques non sélectifs - IRS - IRSNA - IMAO
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Épisodes dépressifs +++ - Troubles anxieux - Antalgiques (notamment douleurs neuropathiques) - Énurésie - TTT de fond antimigraineux
Imipraminique	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur recapture non sélective de la sérotonine, noradrénaline, et DA +++ - Autres effets pharmacologiques indésirables : anticholinergique M1, antihistaminique H1, bloqueur α1 - Effets indésirables : tachycardie, effet quinidine like, troubles du rythme <p>→ Surveillance ECG et tension</p>
IRS	<ul style="list-style-type: none"> - Effet : inhibition recapture sélectif de la sérotonine - Effets indésirables : effet digestif, troubles sexuels, asthénie, hypoNa+ avec SIADH, peut augmenter anxiété, risque de syndrome sérotoninergique, risque de saignement - Interaction possible avec CYP 2D6 et CYP 1A2 (inhibition) ou millepertuis (inducteur)
IRSNA	<ul style="list-style-type: none"> - Effet identique à IRS avec EI noradrénergique en plus : risque tachycardie et HTA
IMAO	<p>2 types :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irréversible et non sélectif : inh MoA et MoB → réservé en 2nd intention pour dépression résistante car bcp d'EI - IMAO sélectif : inh soit A soit B : risque syndrome sérotoninergique si association avec Triptan ou Segeline

Anxiolytiques	
Action	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Implication de 3 NT</u> : GABA, NA, 5-HT via le récepteur 5-HT2 - Effet par modulation de l'effet du GABA, ou diminution transmission 5HT
Effet pharmacologique / EI	<ul style="list-style-type: none"> - Effet d'anxiolyse, de sédation, d'anticonvulsivant, orexigène, myorelaxant, amnésiant - Effet tolérance et de dépendance - EL: risque de troubles de la vigilance, confusion, hypotonie, somnolence, dépression respiratoire, coma, TS <p>→ Antagoniste = Flumazemil</p>

Régulateur de l'humeur	
Normothymique	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium +++ - Lemotizine - Carbamazépine - Quétiapine - Valproate de Na+
Action	<ul style="list-style-type: none"> - Prend la place du Na+ dans plusieurs mécanismes de transport du Na+
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance fonction rénale, cardiaque et thyroïdienne - Bilan préthérapeutique à effectuer
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Absolue: femme enceinte et allaitante - Relative: IR, prise de diurétiques, AINS ou IEC - Interaction avec médicaments qui diminuent l'excrétion rénale, carbamazépine, neuroleptique et si association avec IRS
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Rechutes maniaque-dépressive - Curatif dans les accès maniaques

PS5 - Médicaments métaboliques

Fiche tirée du « pseudo-poly » de Bahïa et repris par Giorgia <3. Le cours est très bien expliqué par le prof, je vous conseille de regarder la vidéo (en plus il a un bête d'accent italien, raaah les fibRRRRates). Niveau difficulté ça vous demandera un certain investissement pour bien comprendre les mécanismes... Retenez +++ les CI, effets indésirables et indications des traitements. Bon courage <3



Niveau de difficulté : 4/5
Temps estimé : +++

Partie 1 : Hypolipémiants

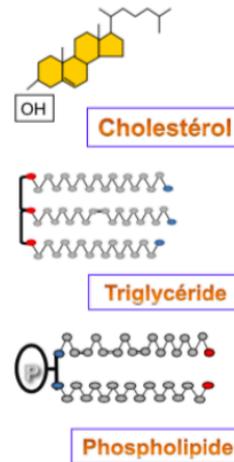
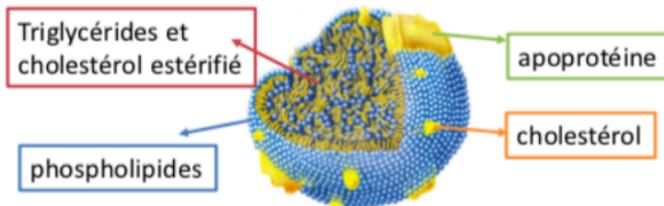
Partie 2 : Médicaments du diabète

5. Médicaments métaboliques

Partie 1 : Hypolipémifiants

Les lipides de l'organisme sont dérivés d'acides gras, insolubles dans l'eau.

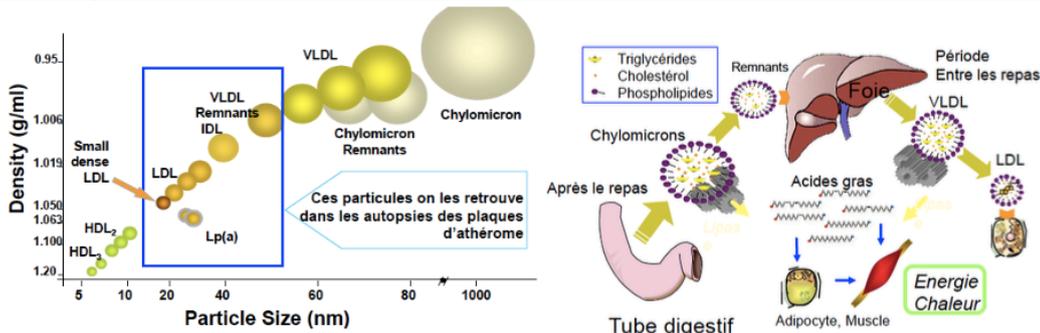
- Leur transport dans le sang nécessite :
 - Protéines de transport = **apoprotéines**
 - Enveloppé : **couche de phospholipides** (hydrophile) + apoprotéine
- Circulent dans le plasma → lipoprotéines



HDL < LDL < IDL < VLDL remnants < VLDL < chylomicrons (en gras, particules retrouvées dans les autopsies de plaque d'athérome)

I. Les lipoprotéines: 4 grandes classes

Chylo-microns	<ul style="list-style-type: none"> • Synthétisés par l'intestin • Très riches en TG d'origine alimentaire +++ • Transport des TG de l'intestin aux tissus (apport exogène en lipides) • TG sont dégradés dans les tissus extra-hépatiques grâce à hydrolyse (lipoprotéine lipase LPL) • Le chylomicron résiduel (remnant) subit une captation hépatique
VLDL	<ul style="list-style-type: none"> • Synthétisées par le foie pour 90% • Riches en TG (apport endogène en lipides) • Devenir : TG dégradés par lipoprotéine lipase LPL
LDL	<ul style="list-style-type: none"> • Issues des VLDL par action de la lipoprotéine-lipase • Transport du cholestérol vers les tissus (athérogène) et vers le foie • Riches en Apo B • Si excès de LDL +++ : <ul style="list-style-type: none"> - Oxydation des LDL - Dépôts artériels - Athérome → « Mauvais cholestérol »
HDL	<ul style="list-style-type: none"> • Cholestérol provenant des cellules ou en excès après action LPL • Riches en Apo A • Transport « reverse » vers le foie (non athérogène) et élimination → « Bon cholestérol »



II - Les dyslipidémies

Grands types de hyperlipoprotéinémies (Fredrickson)

Type I	hyperchylomicronémie (rare) ↑ chylomicrons ↑ TG	Type III	dyslipidémie mixte sévère (rare), état homozygote (code anormal pour Apo E) ↑ bVLDL ↑ IDL
Type IIa	hypercholestérolémie pure LDL élevé	Type IV	hyperTG pure ↑ VLDL, TG élevés
Type IIb	dyslipidémie mixte ↑ VLDL, LDL/HDL élevé + TG élevés (= tous sauf CM)	Type V	hyperTG pure ↑ Chylomicrons ↑ VLDL

III - Les catégories de risque

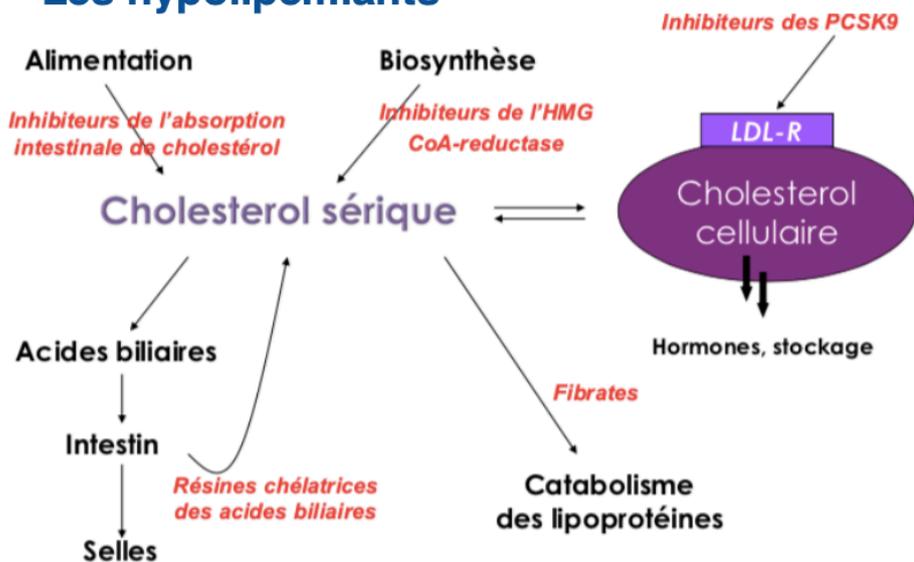
	Score	Clinique	Diabète	IR
Très haut risque	≥10%	- Prévention secondaire - Athérome carotidien ou coronaire significatif	Diabète compliqué (microangiopathie) + FDR CV majeurs (tabac / HTA ou dyslipidémie)	ClCr < 30 ml/min
Haut risque	5 -10%	- Hypercholestérolémie familiale - HTA > 180/110 mmHg	- Tous les autres diabétiques de type 2 - Diabète de type 1 ≥ 40 ans	ClCr < 60 ml/min
Moyen risque	1 - 5%		Diabète type 1 ou 2 sans FDR ni atteinte d'organe cible	
Bas risque	<1%			

Quel objectif vis-à-vis du LDL-C ?

Risque cardiovasculaire	Objectifs de Traitement
	ESC 2016
Très haut risque:	LDL-c < 0.7 g/l
Haut risque:	LDL-c < 1.0 g/l
Risque intermédiaire:	LDL-c < 1.15 g/l
Risque bas:	

NB : Cours non à jour → Objectif LDL < 0,55 g/L pour le très haut risque

IV - Les hypolipémiantes



- Il existe 5 classes médicamenteuses :**
- Inhibiteur de l'HMG coA-réductase (= statines)
 - Inhibiteurs de l'absorption intestinale de cholestérol
 - Résines chélatrices des AB
 - Fibrates
 - Inhibiteur de la PCSK9

A - Statines : inhibiteurs de l'HMG CoA*-Réductase

Molécules	Simvastatine (Lodales®, Zocor®) Pravastatine (Elisor®, Vasten®) Atorvastatine (Tahor®)	Fluvastatine (Fractal®, Lescol®) Rosuvastatine (Crestor®)																																																
Régulation synthèse Ch	<ul style="list-style-type: none"> → compétitive de HMG - Coenzyme A-réductase : → ↓ de la synthèse intracellulaire du cholestérol → Stimulation de l'activité des récepteurs LDL → ↑ de la capture des LDL par les hépatocytes → ↓ de la production de VLDL 	<p>Dose et statine dépendant FLUVA / PRAVA : les + faibles ATORVA / ROSUVA : les + fortes</p> <p>Biotransformation hépatique, important effet de 1er passage hépatique</p>																																																
PK	<ul style="list-style-type: none"> • Les statines <u>les plus hydrophiles</u> (PRAVA, ROSUVA, FLUVA) sont celles qui donnent le - de douleurs musculaires. • ∅ interactions, toutes les statines sont bien absorbées. Les interactions avec les CYP450 conditionnent les interactions médicamenteuses et le risque de myopathies. • Toutes les statines peuvent être utilisées dans l'IR sauf la PRAVAstatine à forte dose. • La ROSUVAstatine peut être donnée en séquentiel chez les intolérants musculaires. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Atorva</th> <th>Fluva</th> <th>Prava</th> <th>Rosuva</th> <th>Simva</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L/H</td> <td>L</td> <td>H - L</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>Absorption (%)</td> <td>95-99</td> <td>98</td> <td>35</td> <td>95</td> <td>60-68</td> </tr> <tr> <td>Liaison aux protéines (%)</td> <td>> 98</td> <td>> 98</td> <td>43-54</td> <td>88</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>Interaction CYP450</td> <td>CYP3A4</td> <td>CYP2C9</td> <td>Aucune</td> <td>CYP 2C9</td> <td>CYP3A4</td> </tr> <tr> <td>Métabolites actifs</td> <td>Oui (2)</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Minimal</td> <td>Oui (3)</td> </tr> <tr> <td>Excrétion rénale (%)</td> <td>< 2</td> <td>< 6</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (h)</td> <td>14-15</td> <td>3.0</td> <td>2.0</td> <td>20</td> <td>1.4-3.0</td> </tr> </tbody> </table>			Atorva	Fluva	Prava	Rosuva	Simva	L/H	L	H - L	H	H	L	Absorption (%)	95-99	98	35	95	60-68	Liaison aux protéines (%)	> 98	> 98	43-54	88	95	Interaction CYP450	CYP3A4	CYP2C9	Aucune	CYP 2C9	CYP3A4	Métabolites actifs	Oui (2)	Non	Non	Minimal	Oui (3)	Excrétion rénale (%)	< 2	< 6	20	10	13	T1/2 (h)	14-15	3.0	2.0	20	1.4-3.0
	Atorva	Fluva	Prava	Rosuva	Simva																																													
L/H	L	H - L	H	H	L																																													
Absorption (%)	95-99	98	35	95	60-68																																													
Liaison aux protéines (%)	> 98	> 98	43-54	88	95																																													
Interaction CYP450	CYP3A4	CYP2C9	Aucune	CYP 2C9	CYP3A4																																													
Métabolites actifs	Oui (2)	Non	Non	Minimal	Oui (3)																																													
Excrétion rénale (%)	< 2	< 6	20	10	13																																													
T1/2 (h)	14-15	3.0	2.0	20	1.4-3.0																																													
Interactions PK	<ul style="list-style-type: none"> • Toute → du CYP3A4 s'associe à une ↑ de la concentration plasmatique du médicament normalement métabolisé par le CYP3A4 • Amiodarone, vérapamil, antifongiques, macrolides, cyclosporine, warfarine • Jus de pamplemousse (> orange) • Gemfibrozil contre-indiqué en association aux statines! 																																																	

EI	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité musculaire : <ul style="list-style-type: none"> - myalgies relativement fréquentes - «myopathie» si CPK > 10 N - exceptionnellement rhabdomyolyse +++ : favorisée par l'IR ou l'association aux inhibiteurs CYP 3A4+ ++ (ciclosporine, itraconazole, kétoconazole, antiprotéases, diltiazem, vérapamil, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse), dose- dépendante • Toxicité hépatique : ↑ transaminases ; atteinte hépatique est très rare • Diabète de type 2 (risque accru avec forte dose de statine) • Arthralgies, troubles digestifs (constipation, nausées) • Fréquence des EI : dose-dépendante
Rhabdo-myolyses	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur, faiblesse et œdème musculaires • Élévation majeure des CPK (30 - 40 N) • Myoglobulinémie- myoglobinurie • Tétraplégie et insuffisance respiratoire • Syndrome des loges aigu • Insuffisance rénale avec nécrose tubulaire • CIVD • Choc hypovolémique, troubles hydroélectrolytiques
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale et hépatique modérée → utilisation prudente • Insuffisance rénale et hépatique sévère → contre indiquée • Grossesse : CI sauf que pour les résines. Pravastatine prescrite en certains cas.

B - Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

Molécules	<p>Ezetimibe. Seul (Ezetrol[®]) ou en association avec une statine: E + Simvastatine (INEGY[®]), E + Atorvastatine (LIPTRUZET[®]), E + Rosuvastatine (LIPOROSA[®])</p>	
Mécanisme d'action	<p style="text-align: center;">Inhibition absorption intestinale du Ch</p> <p style="text-align: center;"><i>La plupart du Ch dans la lumière intestinale est de provenance biliaire</i></p> <p>Mais 300 mg/j de Ch alimentaire absorbés notamment par NPC1L1, bloqué par l'Ezetimibe</p>	<p style="text-align: center;">EZETIMIBE</p>
PK	<p>Absorption : Voie orale Distribution : Circulation entéro-hépatique. Résorption digestive rapide, liaison protéine plasmatique 99%, glycuco-conjugaison intestinale et hépatique, élimination biliaire (80%) et urinaire Élimination : à 70% dans les selles Demi-vie : 22-24 h (une prise/jour)</p>	
Interactions PK	<p>Très peu. Fibrates (↑ conc Ezetimibe), Cholestyramine (↓)</p>	
EI	<ul style="list-style-type: none"> • céphalées, gastralgies, diarrhée, myalgies • ↑ des transaminases • rares cas de rhabdomyolyse et de lithiase biliaire 	

C - Résines chélatrices des acides biliaires

Molécules	Colestyramine (Questran®)	
Mécanisme d'action	<p>↑ HMG-CoA réductase, ↑ Chol 7-α-hydroxylase</p> <p>Ch = seul précurseur des AB, sécrétés par la vésicule biliaire dans l'intestin et réabsorbés en grande partie au niveau du jéjunum, transférés au niveau du foie. Quand on donne la résine qui fixe les AB : réabsorption intestinale n'est plus possible → stimulation de production d'AB, ↑ HMG-CoA réductase qui détermine une transformation du Ch en AB jsq épuisement du pool d'AB présents. <u>A prendre au cours des repas</u> quand on a conc de Ch plus importantes dans l'intestin.</p>	
PK	<p>Absorption: Ø résorption du principe actif. Prise en 3 fois par jour au cours des repas. Les résines, fixant les sels biliaires, prises entre les repas n'ont aucun effet.</p>	
Interactions PK	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la résorption intestinale de AVK : si association AVK + résine, surveillance +++ du niveau d'anticoagulation • ↓ possible de résorption intestinale d'autres médicaments (thiazides, digitaliques, phénobarbital, etc.) • En cas d'association médicamenteuse: administrer 1h avant ou au moins 2 heures après prise de résines. 	
EI	<ul style="list-style-type: none"> • TB gastro-intestinaux (douleur, constipation, ballonnement) → syndrome pseudo-occlusif +++ • TTT prolongé : risque de carence en vitamines liposolubles (vitamines K, D, A, E) (Malabsorption) 	

D - Inhibiteurs des PCSK9*

Molécules	Alirocumab (Praluent®), Evolocumab (Repatha®) SC	
Mécanisme d'action	<p>PCSK9 se lie au cpx LDL-R / LDL-Ch et inhibe la séparation entre particule de LDL internalisée et le R LDL = - de R LDL</p>	<p>Inhibiteurs PCSK9 = Ac monoclonaux → complexe PCSK9-LDLR permettant la réexpression du LDLR à la surface pour capter les particules de LDL</p>
PK	<p>Absorption : voie SC, Tmax 3-7 jours</p> <p>Biotransformation : Ø études. Il s'agit d'une protéine, donc dégradation en petits peptides et AA</p> <p>Elimination : liaison à la protéine cible (PCSK9) saturable à voies protéolytiques non saturables</p> <p>Demi-vie: 17-20 jours (monothérapie); 10-17 jours (+statine)</p>	
Interactions PK	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'étude formelle • Les statines, l'ezetimibe et les fibrates ↓ l'exposition systémique aux → des PCSK9 (clearance des Ac ↑ par l'↑ de l'expression de PCSK9 stimulé par les autres hypolipémiants) 	
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection • Grippe/ Rhinopharyngite/ Infection des voies respiratoires supérieures • Nausée • Dorsalgie/ Arthralgie • Anticorps neutralisants 	

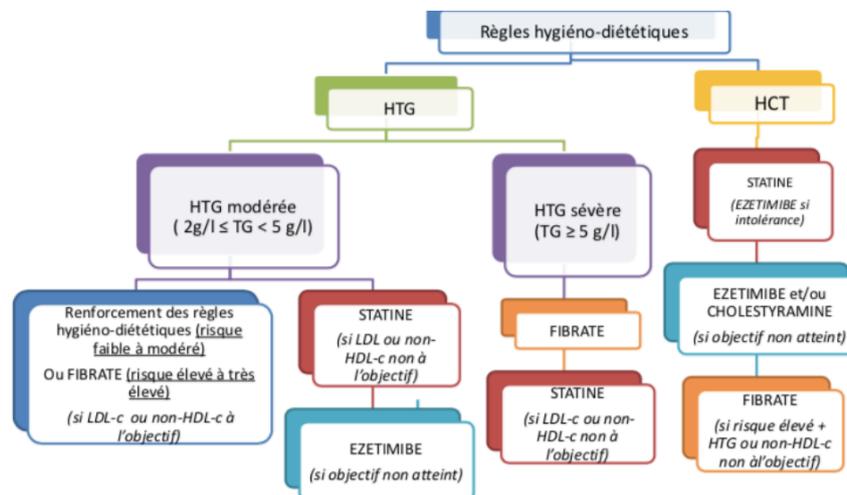
E - Fibrates

Molécules	Suffixe DCI: -fibrate sauf Gemfibrozil (Lipur®) Béza fibrate (Befizal®), Cipro fibrate (Lipanor®), Féno fibrate (Lipanthyl®)													
PPARs	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PPARα</th> <th>PPARγ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Distribution tissulaire</td> <td>Foie, graisse brune, rein, muscles, cœur</td> <td>Tissu adipeux, intestin macrophages</td> </tr> <tr> <td>Activateurs pharmacologiques</td> <td>Fibrates</td> <td>Thiazolidinediones</td> </tr> <tr> <td>Ligands physiologiques</td> <td>Leucotriènes B4, Ac. eicosapentaénoïque</td> <td>PGI2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Protéines liant naturellement les lipides et agissant comme des FT des gènes cibles impliqués dans métabolisme/adipogénèse</p>		PPARα	PPARγ	Distribution tissulaire	Foie, graisse brune, rein, muscles, cœur	Tissu adipeux, intestin macrophages	Activateurs pharmacologiques	Fibrates	Thiazolidinediones	Ligands physiologiques	Leucotriènes B4, Ac. eicosapentaénoïque	PGI2	
	PPARα	PPARγ												
Distribution tissulaire	Foie, graisse brune, rein, muscles, cœur	Tissu adipeux, intestin macrophages												
Activateurs pharmacologiques	Fibrates	Thiazolidinediones												
Ligands physiologiques	Leucotriènes B4, Ac. eicosapentaénoïque	PGI2												
Mécanisme d'action	<p>Fibrates ↓ TG par:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ synthèse LPL - ↓ production ApoCIII (inhibiteur lipolyse) - ↑ HDL par ↑ ApoA1 et 2 <p>Agissent sur PPAR qui régulent la synthèse de gènes impliqués. → HyperTG morbide: gemfibrozil 1200 mg en monothérapie (CI avec statine) → Fibrates en monothérapie chez des sujets avec hyperTg morbide et LDL-c élevé</p>													
PK	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption: voie orale, biodisponibilité > 90 % • Distribution : forte liaison aux protéines plasmatiques (95%) • Elimination: biotransformation hépatique et excrétion rénale 													
Interactions PK	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiation de l'effet des AVK (déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques) • Risque majoré de rhabdomyolyse en association avec les → de l'HMG CoA réductase (association déconseillée) 													
EI	<p>Bien tolérés en général</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspepsie : 5% • Atteinte musculaire, exceptionnellement rhabdomyolyse sévère. • élévation des transaminases, lithiase • Réactions cutanées : éruptions, prurit, urticaire, photosensibilisation 													

V - Indications thérapeutiques

STATINES	• TTT de <u>première intention</u> dans l' hypercholestérolémie , après introduction des RHD
EZETIMIBE	• Hypercholestérolémie essentielle de type IIa en association avec statine ou monothérapie si intolérance aux statines. • TTT des sitostérolémies familiales homozygotes (très rare) : absorption du Ch et des phytostérols végétaux dont le sitostérol = développement accéléré d'athérosclérose
RÉSINES	• TTT de <u>deuxième intention</u> dans l'hypercholestérolémie, après introduction des RHD
INHIBITEURS PCSK9	• Hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote déficiente (patients éligibles aux aphérèses)
FIBRATES	• Hypertriglycéridémies (type I - IV - V) • Dyslipidémies mixtes (types IIb et III) en seconde intention ou EI des statines • Possible association statine + fénofibrate si risque résiduel (hyperTG malgré LDL à l'objectif) ou dans des cas particuliers (VIH, HF,...)

Plus la statine est puissante, plus la ↓ des TG est importante



	Statines	Ezetimibe	Colestyramine	Inhibiteurs des PCSK9	Fibrates
Statines (inhibiteurs de l'HMG coA reductase)					CI avec Gemfibrozil
Ezetimibe (inhibiteur de l'absorption intestinale de cholestérol)	Association possible avec : Simva / Ator / Rosuva			Diminue concentration Ezetimibe	Augmente concentration Ezetimibe
Colestyramine (résine chélatrice des AB)					
Alirocumab, evolocumab (Inhibiteurs des PCSK9)	Statines diminue exposition systémique aux inh des PCSK9	Ezetimibe diminue exposition systémique aux inh des PCSK9			Fibrates diminue exposition systémique aux inh des PCSK9
Fibrates					

CYP2C9	Fluva + Rosuva
CYP3A4	Atorva + Simva
Aucune	Prava

	Statines	Colestyramine	Ezetimibe	Alirocumab Evolocumab	Fibrates (et gemfibrozil)
Mode d'action	Inh. de la synthèse IC de cholestérol Augmente capture LDL par les hépatocytes Diminue production de VLDL	Résine chélatrice des AB Aug HMG.coA réductase et 7hydroxylase	Inhibiteur absorption intestinale de cholestérol	Inh. Des PCSK9 (augmente expression LDLR pour capter particules de LDL)	Diminution des TG par synthèse de LPL, production ApoCIII, augmentation HDL par augmentation apoA1 et apoA2
Indication	Hypercholestérolémie	2 ^e intention dans TTT hyperC	HyperC essentielle de type IIa Sitostérolémie familiale	HyperC familiale	HyperTG Dyslipidémie mixte
Effets Indésirables	>Toxicité musculaire >Toxicité hépatique >Diabète de type 2 >Arthralgies, troubles digestifs	>Troubles gastro-intestinaux >TTT prolongé : risque de carence en vitamine liposolubles		>Réaction au site d'injection >Grippe/RhIN >Nausée >Dorsalgie	>Dyspepsie >Élévation transaminase, lithiase >Réactions cutanées
Contre Indications	IR sévère IC hépatique sévère Grossesse (sauf pour résine)				

Partie 2 : Médicaments du diabète

Pancréas endocrine

- cellules α : glucagon
- cellules β : insuline
- cellules δ : somatostatine
- canaux pancréatiques
- cellules PP : peptides pancréatiques
- cellules exocrines

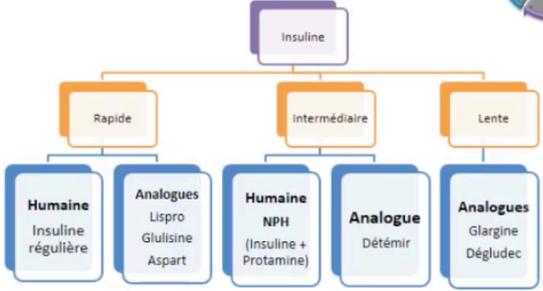
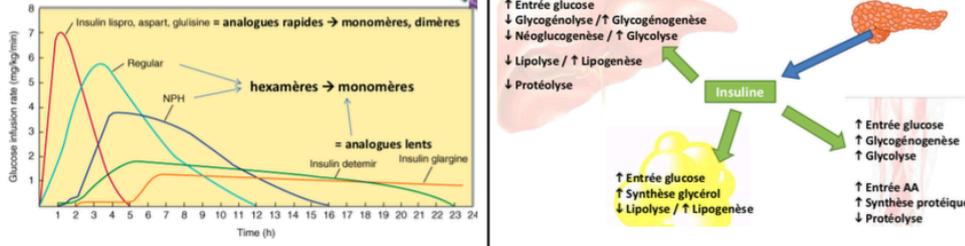
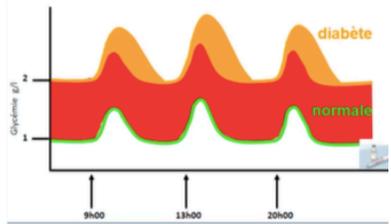
A jeun, la glycémie ne peut pas être $< 0,7$: dommages cerveau \rightarrow stimulent sécrétion glucagon \rightarrow gluconéogénèse dans foie \rightarrow production glucose

Post-prandial, taux de glycémie $>$ normale \rightarrow \uparrow insuline et arrêt glucagon \rightarrow foie met en pause la néoglucogénèse + assure entrée glucose dans cellules = stockage + utilisation périph: \searrow glycémie

Diabète	
Type 1	Type 2
<ul style="list-style-type: none"> • Auto immun • Destruction rapide du pancréas • Carence totale en insuline • Début aigu et brutal • Sujet mince <p><i>Pancreas ne produit pas assez d'insuline : taux de glycémie très élevés</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Multifactoriel • Défaillance progressive du pancréas en face des «hormones anti insuline» fabriquées par la graisse: insulinorésistance • Carence relative en insuline • Progressif • Syndrome métabolique (obésité viscérale) <p>Production insuline OK, mais elle ne marche pas</p>

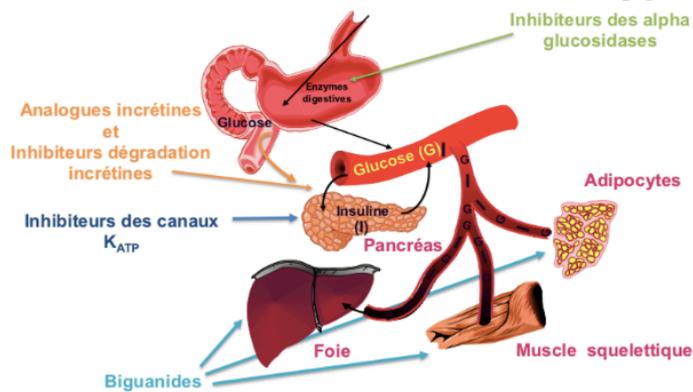
	TYPE 1	TYPE 2
Antécédents familiaux	Rares (10% formes familiales)	Fréquents (polygénique)
Âge habituel au diagnostic	< 35 ans	> 35 ans (<i>type deux c'est chez les vieux</i>)
Surpoids	Pas de surpoids (mais pas impossible)	Fréquent (topographie abdominale)
Circonstances de diagnostic	Syndrome cardinal Hyperglycémie aiguë	Découverte fortuite Événement cardiovasculaire
Niveau glycémique au diagnostic	<u>Souvent > 3 g/l</u>	Souvent < 2 g/l
Cétose	Fréquente	Le plus souvent absente
Complications plus fréquentes	Microvasculaires	Macrovasculaires
Association HTA ou une dyslipidémie	Rare	Fréquente

I - Traitement du diabète de type 1

Objectifs	1. Prévenir coma acidocétosique/ hyperosmolaire 2. Prévenir les complications micro- macro- vasculaires (néphropathie, rétinopathie, complications CV,...) Traitement: INSULINE, un TTT de substitution, associée à un autocontrôle glycémique																																	
Classification insulines	 <pre> graph TD Insuline --> Rapide Insuline --> Intermediaire Insuline --> Lente Rapide --> Humaine[Humaine Insuline régulière] Rapide --> Analogues[Analogues Lispro Glulisine Aspart] Intermediaire --> Humaine[Humaine NPH (Insuline + Protamine)] Intermediaire --> Analogues[Analogues Détémir] Lente --> Analogues[Analogues Glargine Dégludec] </pre>																																	
Insuline NPH	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline + protamine, cristaux hexamère-protamine (suspensions non limpides): présence des cristaux fait que la dissociation insuline protamine est + lente <u>donc durée d'action ></u> • Dissociation hexamères ralentie • Agiter avant emploi • pH neutre à mélange possible avec insuline 																																	
PK & actions insuline	 <p> ↑ Entrée glucose ↓ Glycogénolyse / ↑ Glycogénogenèse ↓ Néoglucogenèse / ↑ Glycolyse ↓ Lipolyse / ↑ Lipogenèse ↓ Protéolyse </p> <p> ↑ Entrée glucose ↑ Synthèse glycérol ↓ Lipolyse / ↑ Lipogenèse </p> <p> ↑ Entrée glucose ↑ Glycogénogenèse ↑ Glycolyse ↑ Entrée AA ↑ Synthèse protéique ↓ Protéolyse </p> <p> Dissociation hexamères en monomères → pic post-prandial est réduit (absorption ralentie des insulines) Variabilité inter et intra-individuelle +++ </p>																																	
En résumé	<table border="1" data-bbox="542 1232 1197 1512"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Cinétique</th> <th rowspan="2">DCI</th> <th rowspan="2">Spécialités</th> </tr> <tr> <th>Début</th> <th>Pic</th> <th>Durée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Analogues rapides (« ultrarapides »)</td> <td>15 min</td> <td>0,5-2 h</td> <td>3-5 h</td> <td>Ins. asparte/ glulisine/ lispro</td> <td>Novorapid® Apidra® Humalog®</td> </tr> <tr> <td>Rapide (« standard »)</td> <td>30-60m</td> <td>1,5-4 h</td> <td>5-8 h</td> <td>Insuline</td> <td>Actrapid® Umuline rapide® Insuman rapid®</td> </tr> <tr> <td>Action intermédiaire</td> <td>1-4 h</td> <td>4-12 h</td> <td>18-24 h</td> <td>Insuline NPH (ou isophane) Ins. Détémir</td> <td>Insulatard® Umuline NPH® Levemir®</td> </tr> <tr> <td>Analogues lents</td> <td>2-4 h</td> <td>NA</td> <td>24 h</td> <td>Ins. Glargine Ins. Dégludec</td> <td>Lantus® Tresiba®</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Analogues rapides à injecter avant de débiter le repas (action très rapide)</p>		Cinétique			DCI	Spécialités	Début	Pic	Durée	Analogues rapides (« ultrarapides »)	15 min	0,5-2 h	3-5 h	Ins. asparte/ glulisine/ lispro	Novorapid® Apidra® Humalog®	Rapide (« standard »)	30-60m	1,5-4 h	5-8 h	Insuline	Actrapid® Umuline rapide® Insuman rapid®	Action intermédiaire	1-4 h	4-12 h	18-24 h	Insuline NPH (ou isophane) Ins. Détémir	Insulatard® Umuline NPH® Levemir®	Analogues lents	2-4 h	NA	24 h	Ins. Glargine Ins. Dégludec	Lantus® Tresiba®
	Cinétique			DCI	Spécialités																													
	Début	Pic	Durée																															
Analogues rapides (« ultrarapides »)	15 min	0,5-2 h	3-5 h	Ins. asparte/ glulisine/ lispro	Novorapid® Apidra® Humalog®																													
Rapide (« standard »)	30-60m	1,5-4 h	5-8 h	Insuline	Actrapid® Umuline rapide® Insuman rapid®																													
Action intermédiaire	1-4 h	4-12 h	18-24 h	Insuline NPH (ou isophane) Ins. Détémir	Insulatard® Umuline NPH® Levemir®																													
Analogues lents	2-4 h	NA	24 h	Ins. Glargine Ins. Dégludec	Lantus® Tresiba®																													
Schéma d'injection	<p> D'abord il faut ⚡ le taux de glycémie à jeun = insuline lente le soir (action plate sur 24h) Ensuite on peut introduire bolus d'insuline rapide au repas pour éliminer le pic post-prandial. </p> <ul style="list-style-type: none"> - Schéma d'injection : 9h, 13h, 20h - Schéma basal-bolus : <ul style="list-style-type: none"> - Objectif = se rapprocher de la sécrétion physiologique (environ 0,5 U/kg, 50% basale et 50% après repas)  <p> Le graphique illustre la glycémie (g/l) au cours d'une journée. La courbe orange (diabète) montre des pics élevés après les repas (9h, 13h, 20h) et une valeur élevée à jeun. La courbe verte (normale) montre des pics modérés après les repas et une valeur basse à jeun. Les repas sont indiqués par des flèches à 9h00, 13h00 et 20h00. </p>																																	

Insulines prémélangées	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="531 277 847 304">Insuline + insuline NPH</th> <th data-bbox="847 277 1211 304">Analogue rapide + insuline NPH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="531 304 847 331">Insuman Comb® 15, 25, 50</td> <td data-bbox="847 304 1211 331">Insuline asparte : Novomix® 30, 50, 70</td> </tr> <tr> <td data-bbox="531 331 847 358">Mixtard® 30, Umluline Profil® 30</td> <td data-bbox="847 331 1211 358">Insuline lispro : Humalog Mix® 25, 50</td> </tr> </tbody> </table>	Insuline + insuline NPH	Analogue rapide + insuline NPH	Insuman Comb® 15, 25, 50	Insuline asparte : Novomix® 30, 50, 70	Mixtard® 30, Umluline Profil® 30	Insuline lispro : Humalog Mix® 25, 50
Insuline + insuline NPH	Analogue rapide + insuline NPH						
Insuman Comb® 15, 25, 50	Insuline asparte : Novomix® 30, 50, 70						
Mixtard® 30, Umluline Profil® 30	Insuline lispro : Humalog Mix® 25, 50						
Voies d'admi	<ul style="list-style-type: none"> • IM, SC. (insulines à action rapide, intermédiaire ou longue) • IV, perfusion IV (insulines à action rapide) • Pompe: perfusion SC (insulines à action rapide) <p>→ Toutes ces voies évitent le passage hépatique <u>contrairement</u> à l'insuline (endogène) sécrétée par le pancréas ⇒ Conc élevée d'insuline dans le foie (système porte), suppression de la production hépatique du glucose ⇒ Insuline exogène: seulement une partie de la dose arrive au foie (système cave), effet hépatique moindre</p>						
Facteurs modifiant absorption	<ul style="list-style-type: none"> • Site d'injection : abdomen > bras > fesses > cuisse • Type d'insuline • Débit sanguin sous-cutané → massage, exercice, chaleur... • Tabac (VC) • Lipodystrophie • Profondeur d'injection <ul style="list-style-type: none"> → IM plus rapide que SC → Tissu adipeux moins vascularisé que le muscle 						
Interactions	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="453 922 868 967">Hypoglycémiant (hors antidiabétiques)</th> <th data-bbox="868 922 1283 967">Hyperglycémiant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="453 967 868 1115"> <ul style="list-style-type: none"> - β-bloquants (+ masquent les signes d'hypoglycémie) <ul style="list-style-type: none"> - Salicylés - Alcool - Sulfamides antibactériens </td> <td data-bbox="868 967 1283 1115"> <ul style="list-style-type: none"> - β-mimétiques - Corticoïdes - Diurétiques - Neuroleptiques atypiques <ul style="list-style-type: none"> - Tacrolimus - Inhibiteurs protéase VIH </td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">β-bloq masquent les signes d'hypoglycémie</p>	Hypoglycémiant (hors antidiabétiques)	Hyperglycémiant	<ul style="list-style-type: none"> - β-bloquants (+ masquent les signes d'hypoglycémie) <ul style="list-style-type: none"> - Salicylés - Alcool - Sulfamides antibactériens 	<ul style="list-style-type: none"> - β-mimétiques - Corticoïdes - Diurétiques - Neuroleptiques atypiques <ul style="list-style-type: none"> - Tacrolimus - Inhibiteurs protéase VIH 		
Hypoglycémiant (hors antidiabétiques)	Hyperglycémiant						
<ul style="list-style-type: none"> - β-bloquants (+ masquent les signes d'hypoglycémie) <ul style="list-style-type: none"> - Salicylés - Alcool - Sulfamides antibactériens 	<ul style="list-style-type: none"> - β-mimétiques - Corticoïdes - Diurétiques - Neuroleptiques atypiques <ul style="list-style-type: none"> - Tacrolimus - Inhibiteurs protéase VIH 						
EI	<p>Hypoglycémie, le plus fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Causes <ul style="list-style-type: none"> - Décalage injection/repas - ↓ des entrées (apports non adaptés à dose) - ↑ aux besoins (exercice) • Symptômes <ul style="list-style-type: none"> - 0,6 – 0,7 g/L : sueurs, pâleur, faim, paresthésies, tremblements, faiblesse, TC - < 0,6 g/L (neuroglucopénie) : céphalées, confusion, somnolence, convulsions, coma • Prise en charge <ul style="list-style-type: none"> - Stopper toute activité physique - Resucrage (3 morceaux sucre, boisson sucrée...) - Après 20-30 min, vérifier glycémie capillaire • Coma hypoglycémique → glucagon <ul style="list-style-type: none"> - Glucagen®, injection SC - Éleve la glycémie en 5-10 min <p>Allergies</p> <ul style="list-style-type: none"> - Forte ↓ depuis utilisation de l'insuline humaine - Adjuvants ++ - Réactions cutanées locales (IgE) - Rarement : résistance à l'insuline <p>Lipodystrophies</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipoatrophies (immuno), rares - Liphypertrophies → si injections répétées sur un même site → Changer les sites <p>Prise de poids</p> <p>Hypokaliémie (activation pompe Na+/K+)</p>						

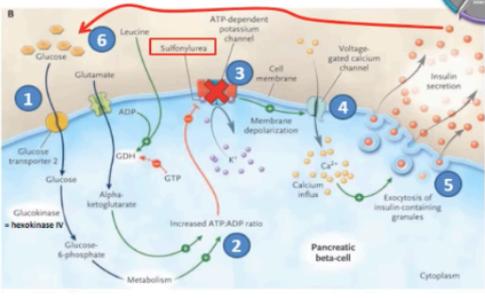
II - Traitements du diabète de type 2



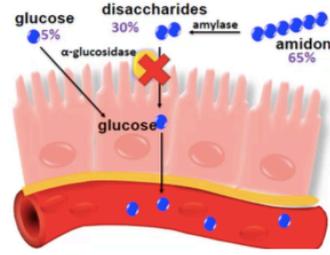
A - Biguanides : Metformine

PK	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption: orale, digestive, rapide, biodisponibilité 50 à 60 % • Distribution : liaison aux protéines plasmatiques négligeable • Elimination: T½ 2 heures, excrétion urinaire sous forme inchangée 	
Mode d'action	<p>Complexe et partiellement connu Activation (indirecte?) de l'AMPK (jauge énergétique de la cellule, activée quand stocks énergétiques CR réduits) Effets hépatiques de l'AMPK: ↑ Entrée glucose, ↑ lipolyse // ↓ production hépatique de glucose Metformine ↘ stock énergétique des cell → Insulinosensibilisateur Glycolyse anaérobie: Metformine → chaîne respiratoire mitochondriale ↘ glycolyse aérobie, accumulation pyruvate ↑ glycolyse anaérobie et ↑ production lactate (risque d'acidose lactique)</p>	
PD	<ul style="list-style-type: none"> • ↘ de la production hépatique de glucose • Peu d'effet sur la glycémie du sujet normoglycémique • N'affecte pas l'insulinosécrétion • Améliore l'insulino-sensibilité 	
CI & précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale sévère DFG < 30 mL/min – Surveillance annuelle de la fonction rénale – + chez sujets âgés (tous les 3 mois) – Attention aux interactions 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du biguanide 48 heures avant et après – Produit de contraste iodé – Intervention chirurgicale
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de surdosage (acidose lactique) → médicaments altérant la fonction rénale • Risque de déséquilibre glycémique : cf tableau interactions DT1 	
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs <ul style="list-style-type: none"> – Nausées, douleurs abdominales, diarrhées – Fréquents (10%) – Prise pendant/fin repas améliore tolérance – Plus rarement goût métallique • Acidose lactique <ul style="list-style-type: none"> – Grave – Très rare (3 à 6 cas/100 000 années-patients) – Attention à certains FDR ! 	
Thiazolidinediones	<p>« Glitazones »</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs PPARγ* : amélioration sensibilité insuline • Rosiglitazone (Avandia®) ↑ risque d'insuffisance cardiaque et IDM, retirée du marché • Pioglitazone (Actos®) ↑ risque cancer vessie ? retirée en juillet 2011 	

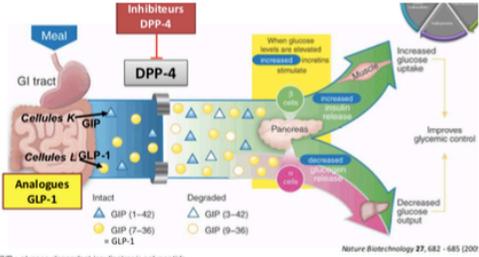
C - Sécrétagogues: inhibiteurs canaux K+

<p>Molécules</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides hypoglycémiantes (Préfixe <i>Gli-</i>) <ul style="list-style-type: none"> – Glibenclamide (Daonil® Euglucan®) – Glibipizide (Glibenese®, Minidiab®, Ozidia®) – Glibornuride (Glutril®) – Gliclazide (Diamicon®) – Glimépiride (Amarel®) – Carbutamide (Glucidoral®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Métiglitinides « Glinides » (Suffixe <i>-glinide</i>) <ul style="list-style-type: none"> – Répaglinide (Novonorm®) <p>⇒ Prise de poids avec les sécrétagogues (moins avec les glinides)</p>
<p>Mode d'action</p>	<p>Entrée glucose dans cell pancréatique dépendante des transporteurs GLUT2 sur cell β associé à hexokinase IV responsable de la P du glucose → ↑ ATP/ADP équivalent du stockage de l'énergie → fermeture canaux K+</p> <p>⊗ Canaux K+ font sortir le K+, leur fermeture → dépol mb → active canaux Ca2+ voltage dep → ↑ Ca2+ dans cell → libération de vésicules contenant insuline</p> <p>Sulfamides → affinité pour constituant des canaux K+ → même en absence de glucose, fermeture canaux K+ → sécrétion insuline</p> 	
<p>PK</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption : rapide, orale, biodisponibilité > 90 % • Distribution : forte liaison aux protéines plasmatiques • Métabolisation : Hépatique (CYP2C9 ++) • Élimination : Excrétion urinaire <p>→ 1ère génération et formes LP à majoration risque d'hypoglycémies</p>	
<p>CI & précautions d'emploi</p>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale et hépatique sévères, - Grossesse 	<p>Précautions emploi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IR et hépatique modérées : utilisation possible (surveillance ++) • Sujets âgés : Attention aux sulfamides à T1/2 longue (risque hypoglycémies +++)
<p>Interactions</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs CYP (2C9++): Antifongiques azolés, Amiodarone, Pantoprazole • Inducteurs CYP (2C9++): Antiépileptiques, Rifampicine • Déplacement protéines plasmatiques ? • Risque accru de déséquilibre glycémique • Alcool : effet antabuse → VD périphérique : flush facial, céphalées, HypoT, TC, nausées, vomissements 	
<p>EI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie : pas de rétrocontrôle. Il faut donc éduquer les patients au risque d'hypoglycémie en particulier en cas d'alimentation irrégulière. • Prise de poids (1 à 5 kg) • Allergie (sulfamide !) : Éruptions cutanées, photosensibilisation, Bronchospasme, Choc anaphylactique 	
<p>Glinides</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Structure chimique différente des sulfamides • Même mode d'action donc = apparentés aux sulfamides hypoglycémiantes • ½ courte : 1 h (3 prises par jour) → Risque d'hypoglycémie réduit • Biotransformation hépatique : CYP3A4 et CYP2C8 • Moins de prise de poids qu'avec les sulfamides 	

D - Inhibiteurs des α glucosidases

Molécules	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbose (Glucor®, génériques), Miglitol (Diastabol®) • Prise en <u>tout début de repas</u> • Utilisés en association
Mécanisme d'action	<p>Glucides alimentaires: 65% amidon ; 30% disaccharides ; 5% glucose/ fructose (unique forme d'absorption au niveau de l'intestin)</p> <ul style="list-style-type: none"> - α-amylases transforment l'amidon en oligosaccharides - α et β glucosidases agissent sur sucres et libèrent monosaccharides devenant absorbables par l'intestin <p>Acarbose agit par similitude de structure: l' α-</p>
	
PK	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption <ul style="list-style-type: none"> - Acarbose : dégradé dans la lumière intestinale, biodisponibilité 1% - Miglitol : absorption saturable, biodisp 90-60 %, éliminé par voie rénale • Pharmacocinétique non modifiée chez le sujet âgé, l'IR modéré ou l'insuffisant hépatique.
PD	<ul style="list-style-type: none"> • → réversible : l'absorption du Glc n'est pas inhibée mais retardée → réduction du pic hyperglycémique postprandial
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie en monothérapie • Ballonnements, flatulences, diarrhées, douleurs abdominales : stagnation et fermentation de sucres non digérés

E - Analogues GLP-1 (incrétines)

Incrimines	<ul style="list-style-type: none"> • Hormones intestinales <ul style="list-style-type: none"> - GLP-1 (glucagon like peptide-1) - GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) • Libération stimulée par prise alimentaire • Effets majeurs - Stimulent insulino-sécrétion glucodépendante - → la sécrétion de glucagon (cellules α) 																				
																					
Effets	<p>↘ appétit, ↘ prise d'eau, ↘ vitesse vidange gastrique, ↘ sécrétion glucagon ↑ satiété, ↑ de la sécrétion d'insuline (et pro-insuline) et de SMS, ⇒ perte de poids PK et médicaments disponibles</p>																				
Analogues du GLP1	<table border="1" data-bbox="502 1473 1209 1668"> <thead> <tr> <th></th> <th>Exenatide</th> <th>Liraglutide</th> <th>Dulaglutide</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Spécialités</td> <td>Byetta®</td> <td>Victoza®</td> <td>Trulicity®</td> </tr> <tr> <td>Posologie</td> <td>5 ou 10 µg /dose ; 2/jour Pas d'adaptation sur GC</td> <td>0,6 à 1,8 mg/dose ; 1/jour Pas d'adaptation sur GC</td> <td>0,75 mg ou 1,5 mg/dose ; 1/semaine</td> </tr> <tr> <td>PK</td> <td>Tmax = 2h</td> <td>Tmax = 8-12h</td> <td>Tmax = 48h</td> </tr> <tr> <td>Indication</td> <td colspan="3">DT2 en association à metformine et/ou insuline</td> </tr> </tbody> </table>		Exenatide	Liraglutide	Dulaglutide	Spécialités	Byetta®	Victoza®	Trulicity®	Posologie	5 ou 10 µg /dose ; 2/jour Pas d'adaptation sur GC	0,6 à 1,8 mg/dose ; 1/jour Pas d'adaptation sur GC	0,75 mg ou 1,5 mg/dose ; 1/semaine	PK	Tmax = 2h	Tmax = 8-12h	Tmax = 48h	Indication	DT2 en association à metformine et/ou insuline		
	Exenatide	Liraglutide	Dulaglutide																		
Spécialités	Byetta®	Victoza®	Trulicity®																		
Posologie	5 ou 10 µg /dose ; 2/jour Pas d'adaptation sur GC	0,6 à 1,8 mg/dose ; 1/jour Pas d'adaptation sur GC	0,75 mg ou 1,5 mg/dose ; 1/semaine																		
PK	Tmax = 2h	Tmax = 8-12h	Tmax = 48h																		
Indication	DT2 en association à metformine et/ou insuline																				
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatide et Dulaglutide : ralentissement vidange gastrique → ↘ absorption décaler les prises (>1h avant ou >4h après) • Liraglutide : peu d'interactions décrites 																				

EI	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs : très fréquents, nausées, vomissements, diarrhées • Pancréatites • Hypoglycémies • Perte de poids • Immunogénicité : Ac anti-exenatide (>30%), Ac anti-liraglutide (8%), Ac anti-dulaglutide (1.6%)
----	---

F - Inhibiteurs de la DPP-4 (incrétines)

Molécules	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de la DPP-4 = inhibiteurs de la dégradation des incrétines = « gliptines »: persistance des incrétines dans la circulation et majeure stimulation de la sécrétion d'insuline • Médicaments disponibles, Suffixe -gliptine <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) – Saxagliptine (Onglyza®) – Vildagliptine (Galvus®) – Linagliptine (Trajenta®) • Associations metformine ⇒ Pas de prise de poids
PK	<ul style="list-style-type: none"> • Faible liaison aux protéines plasmatiques • Biotransformation CYP3A4 ou 2C9 en métabolites actifs → Peu d'interactions PK cliniquement significatives Rq : interactions dynamiques méd hypo et hyperglycémiantes
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de prise de poids • Peu d'hypoglycémies (3% en monothérapie) • Allergies • Arthralgies, myalgies • Lymphopénies ? DPP-4 = CD26. Rares et modérées, impact clinique ?

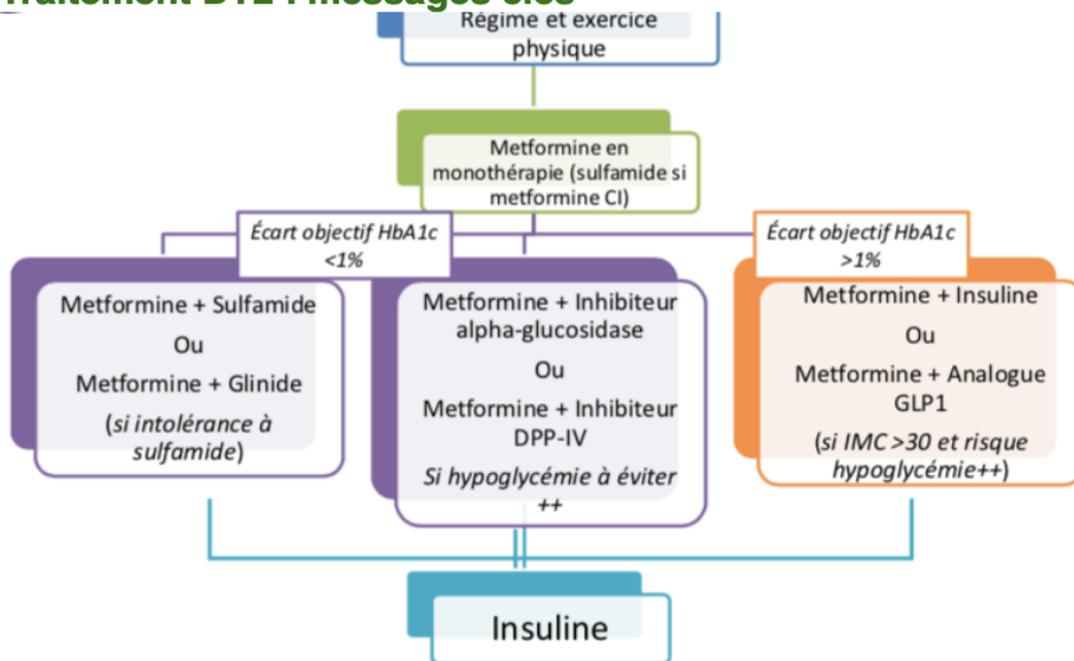
G - Inhibiteurs des SGLT-2

<ul style="list-style-type: none"> • → de la réabsorption rénale du glucose • Seuil de réabsorption baissé de 1,8 g/l à 0.7-0.9 g/l • Perte de poids (2-5 Kg) effet diurétique • Contre-indiqués dans l'insuffisance rénale • 3 médicaments: <ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozine (INVOKANA®), • Dapagliflozine (FORXIGA®), • Empagliflozine (JARDIANCE®) • Non commercialisés en France 	
--	--

H - Efficacité comparée des ADO (DT2)

	ΔHbA1c (%)	Jeun vs Post-prandial	Inconvénients
Biguanides	1-2	Pas de prise de poids, pas d'hypoglycémie, peu coûteux	EI digestifs Risque d'acidose lactique (IR!)
Gliptines	0,5-1	Peu d'hypoglycémies	Efficacité moindre (2ème intention)
Sulfamides	1,5	Efficacité, peu coûteux	Hypoglycémie , ↑ poids
Glinides	1-1,5	Efficacité (pic post-prandial) Rapidité d'action	Hypoglycémies
Inh α-G	0,5-0,8	Efficacité pic post-prandial	Effet modeste, EI digestifs
Anlg GLP-1	1-1,5	↓ poids, pas d'hypoglycémie	Nausée

Traitement DT2 : messages clés



Recap de la fluctuation du poids (question récurrente)

- Metformine : +/- perte de poids
- Sécrétagogues : prise de poids (moins avec gliptines)
- Analogues GLP1 : perte de poids
- Inhibiteurs DPP4 : pas de prise de poids

Récap'

Diabète de type 1	
Objectifs	Prévenir coma acidocétosique Prévenir complications micro/macro vasculaires
Voies d'administration	- IM, SC - IV, perfusion - Pompe, perfusion SC
Effets indésirables	- Hypoglycémie - Allergies - Lipodystrophies - Prise de poids - Hypokaliémie

Diabète de type 2

Nom	Biguanide	Secrétagogues	Inh α -glucosidase	Analogue GLP1	Inh. De la DPP4	Inhibiteur SGLT2
Ex	Metformine	Sulfamides hypoglycémiantes Glinides	Acarbose Miglitol	Incrétine	Incrétine	-flozine
Mode d'action	Activation AMPK (augmente entrée glucose, lipolyse et diminue production hép. de glucose)	Inb. Canaux K+ (libération vésicules insuline)		Stimule insulino-sécrétion glucodépendante → Perte de poids	Inh. De la dégradation des incrélines, → Perte de P	Diminue réabsorption rénale du glucose → Perte de P
Eli°	Excrétion Uri	Excrétion Uri				
CI	IR sévère DFG > 30 ml Arrêt Biguanide 48h avant et après injection produit de contraste ou intervention chir	IR et IC hép Grossesse Sujet âgé : attention aux sulfamides → risque d'hypoglycémie				Dans l'IR +++
EI	Troubles digestifs Acidose lactique	Hypoglycémie Prise de poids Allergie	Pas d'hypoglycémie en monothérapie Troubles diG	Troubles diG, pancréatite, hypoglycémie, perte de poids, immunogénicité	Peu d'hypoglycémie Allergies Arthralgies, myalgies	
Interaction		-Inh CYP : antifongiques azolés, amiodarone, pantoprazole Ind CYP : antiépileptiques, rifampicine		Exenatide et dalaglutide		

PS6 – ANTALGIQUES

Un chapitre court et intéressant, pas trop compliqué ! Que demande le peuple ?



Niveau de difficulté : 1,5/5
Temps estimé : +

Plan du chapitre :

- I- Douleur : démarche thérapeutique et mécanismes
- II- Antalgiques dits « classiques »
- III- Autres antalgiques

DOULEUR : DÉMARCHE THÉRAPEUTIQUE ET MÉCANISMES

Médicaments de la douleur : démarche	<ol style="list-style-type: none"> 1- Caractériser la douleur : localisation et trajet/ irradiations, rythme, facteurs aggravants / favorisants, type ... → classifiez la douleur nociceptive VS neurogène 2- Choisir le médicament et sa posologie 3- Antalgiques = TTT symptomatiques → il faut donc trouver la cause et la traiter en parallèle 4- Réévaluer le patient et adapter la dose ou changer de médicaments 5- Centres antidouleurs en cas de douleur chronique non cancéreuse résistante
---	---

Type de douleur : Mécanisme	<ul style="list-style-type: none"> ■ Par excès de nociception : stimulus nuisible excessif des nerfs <ul style="list-style-type: none"> - Suite à des lésions tissulaires, inflammation... - Par libération locale de médiateurs - Sur terminaisons fibres afférentes (C et A-delta) - Activation nocicepteurs polymodaux - Puis amplification niveau médullaire - Transmission centrale corticale via relais thalamique ■ Neurogène : atteinte des nerfs <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte SNC ou SNP niveau somatosensorielle sans lésion tissulaire périphérique, causes inflammatoires, infectieuses, métabolique... - Hyperexcitabilité neuronale - Atteinte possible à tous les niveaux du circuit nociceptif ■ Modes d'action : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition production substances algogènes - Renforcer système et contrôle afférences douloureuses (moelle, TC, thalamo-hypothalamique) - Action sur le psychisme et composante affective limbique <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p style="text-align: center;"> Nociceptive → Antalgiques "classiques" selon paliers OMS Neurogène → Antidépresseurs (tricycliques ou ISRSNa) Antiépileptiques (gabapentinoïdes) en 2nde & 3^{ème} intentions: Paliers II puis III </p> </div>
------------------------------------	--

ANTALGIQUES CLASSIQUES

Classement OMS des antalgiques	<p>L'OMS classe les antalgiques en « classes » de puissance thérapeutique croissante :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="width: 33%;">PALIER 1</th> <th style="width: 33%;">PALIER 2</th> <th style="width: 33%;">PALIER 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Douleur légère à modérée EVA < 30</td> <td>Douleur modérée à sévère Échec produit palier 1 EVA 30 à 70</td> <td>Douleur sévère Échec produit palier 2 EVA > 70</td> </tr> <tr> <td>Antalgiques non opioïdes</td> <td>Opioïdes faibles</td> <td>Opioïdes forts</td> </tr> <tr> <td>Acide acétylsalicylique AINS Paracétamol Néfopam</td> <td>Codéine Paracétamol-codéine Tramadol Buprénorphine</td> <td>Morphine (chlorhydrate ou sulfate) Hydromorphone Oxycodone Péthidine, fentanyl Sufentanil, Méthadone</td> </tr> </tbody> </table> <p style="color: blue; margin-top: 10px;">Associations synergiques: Palier 1 + Palier 2 et Palier 1 + Palier 3</p>	PALIER 1	PALIER 2	PALIER 3	Douleur légère à modérée EVA < 30	Douleur modérée à sévère Échec produit palier 1 EVA 30 à 70	Douleur sévère Échec produit palier 2 EVA > 70	Antalgiques non opioïdes	Opioïdes faibles	Opioïdes forts	Acide acétylsalicylique AINS Paracétamol Néfopam	Codéine Paracétamol-codéine Tramadol Buprénorphine	Morphine (chlorhydrate ou sulfate) Hydromorphone Oxycodone Péthidine, fentanyl Sufentanil, Méthadone
PALIER 1	PALIER 2	PALIER 3											
Douleur légère à modérée EVA < 30	Douleur modérée à sévère Échec produit palier 1 EVA 30 à 70	Douleur sévère Échec produit palier 2 EVA > 70											
Antalgiques non opioïdes	Opioïdes faibles	Opioïdes forts											
Acide acétylsalicylique AINS Paracétamol Néfopam	Codéine Paracétamol-codéine Tramadol Buprénorphine	Morphine (chlorhydrate ou sulfate) Hydromorphone Oxycodone Péthidine, fentanyl Sufentanil, Méthadone											

<p>Palier I : paracétamol</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Médicament OTC (automédication) le + utilisé et prescrit dans le monde (dl faible/modérée) ■ Effet antalgique et antipyrétique sans action anti-inflammatoire. Utilisation aussi par effet synergique avec paliers I ou II ou III ■ Posologie : 500mg-1g/prise, intervalle 4-6h, max 4g/j (max 80mg/kg/j si enfant) ■ PD : Mécanisme d'action : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur faible de cyclo-oxygenase (COX) cérébrale, stimulation voies 5-HT bulbo-spinales - Ses métabolites sont actifs (i.e. N-acetyl-p-benzoquinone-imine et p-benzoquinone), Et non le paracétamol en tant que lui même → Inhibition courants calciques et sodiques (et donc diminution de la transmission du message nociceptif). ■ PK : <ul style="list-style-type: none"> - Bonne absorption orale, faible liaison protéique, T_{1/2} ≈ 3h - Métabolisme hépatique : hydroxylation, conjugaison par glucuronisation - Excrétion urinaire ■ Surdosage : Insuffisance Hépatique sévère+++ → antidote = N Acetyl Cystéine
<p>Le paracétamol : Hépatotoxicité</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Métabolite hépatotoxique : NAPQI, détoxication par le glutathion ■ Hépatite cytolytique par surdosage (>8g), fulminante si 10-15g → Si surdosage ou intoxication : déplétion en glutathion et stress oxydatif, fixation protéique hépatocyte → Nécrose centro-lobulaire : insuffisance hépatocellulaire aigue avec cytolysse massive, délai 12-48h ■ Hospitalisation (urgence) et traitement : N-acétylcystéine IV, transplantation ■ Facteurs prédisposants : <ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose - Dénutrition, infection - Sujet âgé - Induction enzymatique - Insuffisance hépatique ■ Posologie : Adulte 3-4 g/j, Enfant 15 mg/kg/prise toutes 6h (max 60-80 mg/kg/j)
<p>Palier I : Nefopam</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Douleurs par excès de nociception modérées aiguës ■ Mécanisme d'action : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur de recapture des amines (DA, 5-HT, NA) - Anticholinergique et sympathomimétique faible - Blocage de canaux sodiques ■ Métabolisme hépatique, élimination rénale ■ Délai d'action = 1h ; Durée d'action = de 3 à 6h ■ Effets indésirables : sympathomimétique et antimuscarinique, Somnolence, nausées et vomissements, vertiges, atropinique (sécheresse buccale, tachycardie et rétention urinaire) ■ CI : glaucome, adénome prostate, épilepsie
<p>Récepteurs opioïdes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 grands types de récepteurs opioïdes μ, δ, κ ; Tous GPCR ■ Ligands endogènes : bloquent la transmission ou la perception des influx nociceptifs au niveau du SNC ■ Opioïdes : substances produisant effets type morphine ■ Opiacés : substance (ex : morphine) trouvée dans les graines de pavot dérivée de l'opium ■ Activation récepteurs liés à protéine Gi/Go : <ul style="list-style-type: none"> - Ouvre canaux K⁺ → Hyperpolarisation postsynaptique - Inhibe ouverture canaux Ca²⁺ → Inhibe libération neurotransmetteur présynaptique Stimulation également des voies inhibitrices descendantes 5-HT

Palier II : opioïdes faibles

- Douleurs modérées à intenses d'emblée ou résistantes à palier I
- **Palier II : 60 mg codéine = 50 mg tramadol** (étalon = 10 mg morphine orale Palier III)
- **Codéine** : opioïde faible métabolisé (CYP2D6) en morphine en faible proportion
Donc inactive si absence de **CYP 2D6** fonctionnel (5-10% des caucasiens)
- **Tramadol** : action mixte : agoniste partiel Récepteur Opioides μ + inhibiteur recapture NA & 5-HT ; 80% métabolisé par CYP2D6. Affinité modérée pour μ , métabolite (o-diméthyl -tramadol) a une affinité \times 700. Forme orale LP et interdose, dose max 400mg/j ; IVL possible en hospitalier
- **Poudre d'opium** : en association avec Paracétamol

Palier I et II : récapitulatif des formes disponibles

DCI	DOSE RECOM-MANDÉE ADULTE PAR PRISE	DOSE RECOM-MANDÉE ENFANT PAR PRISE	INTERVALLE DE PRISE	DOSE QUOTIDIENNE MAX ADULTE	DOSE QUOTIDIENNE MAX ENFANT	DÉLAI D'ACTION	DURÉE D'ACTION	SPÉCIALITÉS
Paracétamol Oral	500 mg-1 g	15 mg/kg	4 h (4 prises par jour)	4 g	80 mg/kg	30 min	4-6 h	EFFERALGAN®, DOLIPRANE®, DAFALGAN®
Paracétamol IV	1 g	7,5-15 mg/kg	6 h	4 g	30-60 mg/kg	5-10 min	4-6 h	PERFALGAN®
Codéine	20-50 mg	0,5-0,75 mg/kg à partir de 3 ans (15 kg) pour formes effervescentes, de 15 ans pour les formes comprimés	6-8 h (4-6 prises par jour)	400 mg	6 mg/kg	30-45 min	4-6 h	CODENFAN®
Dihydrocodéine				120 mg				DICODIN®
Codéine + Paracétamol	20-50/300-600 mg		6-8 h	150-180 mg/3 g				KLIPAL®, CODOLIPRANE®
Tramadol gélules	50-100 mg		4-6 h	400 mg		20-30 min	4-6 h	TOPALGIC®
Tramadol comprimé LP	100-200 mg		12 h	400 mg		40 min	12 h	CONTRAMAL
Tramadol solution injectable	Dose d'attaque 100 mg puis 50-100 mg/ prise	à partir de 12 ans	4-6 h	400 mg		10 min	4-6 h	
Tramadol + Paracétamol	37,5 mg/325 mg		4-6 h					DXPRIM®, ZALDIAR®
Opium + Paracétamol gélules	25-50 mg		4 h	200 mg (8 gélules)		30-60 min	4 h	LAMALINE gélule® (paracétamol/opium/caféine)
Opium + Paracétamol suppositoire	15 mg	à partir de 15 ans	4-6 h	90 mg (6 suppositoires)		2 h 30	4-6 h	LAMALINE suppositoires®

Palier II : Opioïdes faibles

- **CI:**
 - IRespi, asthme grave
 - IHC sévère
 - Allaitement
 - Association agonistes-antagonistes morphiniques
 - Tramadol : association IMAO, Epilepsie non contrôlée
- **Effets indésirables** : cf aussi morphine. Pour le Tramadol → penser aux effets monoaminergiques : **Sécheresse buccale, convulsion, risque synd sérotoninergique** (Diarrhée, tremblements, tachycardie, sueurs, confusion, coma)

Palier III : opioïdes forts

		Interactions des opioïdes avec les récepteurs	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ	Dose équivalente (mg)
Agonistes purs	Morphine		+++	+	+	10
	Oxycodone		+++	+	+	4.5
	Hydromorphone		+++	+	+	1.5
Agonistes partiel	Fentanyl		+++	+	-	0.1
	Buprénorphine		(+++)	-	*	0.3
Agonistes antagonistes	Pentazocine		*	+	++	30-50
	Nalbuphine		*	+	(++)	10
Antagonistes	Naloxone		***	*	**	

Morphine PK voie orale :

- Effet de 1^{er} passage hépatique important (destruction médicament très variable)
- **Biodisponibilité** : 30 à 50 % de la dose ingérée
- Diffusion SNC / lait / placenta
- **TOUTES LES VOIES SONT UTILISABLES** : Voie orale en relais voie injectable (SC/IV) dose $\times 2/\times 3$ → 3 mg PO = 1.5 mg SC = 1 mg IV
- Conditionnement PO en libération rapide et prolongée
- Dose utile peut varier (+++) : variabilité interindividuelle, titration individuelle

Palier III : opioïdes forts	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Effets pharmacologiques de la morphine :</u> <ul style="list-style-type: none"> - analgésie - psychodysléptique (euphorie) et sédation - bulbaire central : suppression de la toux dépression respiratoire - libération histamine → bronchoconstriction périphérique, prurit, hypoTA - area postrema : ↑/↓nausée et vomissements - si chronique : constriction pupillaire / myosis (III) - ↓ motilité gastro-intestinale → constipation ■ <u>Effets pharmacologiques de la morphine :</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Effet neuroendocrinien</u> : ↑ prolactine, ↓ FSH, LH, CRF - <u>Tube digestif</u> : <p>↓ sécrétions intestinales, du péristaltisme avec ↑ tonus et contractions ↑ tonus anal Contraction du sphincter d'Oddi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rein : ↓ diurèse, ↑ tonus urètre ■ <u>Intoxication chronique : SUBSTANCE TOXICOMANOGENE</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Tolérance</u> : par désensibilisation des récepteurs → Nécessite augmentation dose pour obtention même effet - <u>Dépendance</u> : <p>>>> Physique : syndrome de sevrage (μ) >>> Psychique : craving Besoin impérieux, agitation, irritabilité, sensibilité accrue à la douleur, crampes, sueurs, tachycardie, pilo-érection >>> Traitement substitutif (méthadone T ½ longue, buprénorphine T ½ 3h mais haute affinité)</p> ■ <u>Intoxication aiguë :</u> <ul style="list-style-type: none"> >>> En cas de coma : antagoniste naloxone Narcan® >>> T ½ courte donc maintenir tant que surdosage en morphiniques >>> Réverse de façon rapide la dépression respiratoire, >>> Induit syndrome de sevrage chez le sujet dépendant >>> Ne pas démarrer O₂ -thérapie sans ventilation (opiacés induisent perte de sensibilité à l'hypercapnie, ventilation maintenue car hypoxie) ■ <u>Particularités : fentanyl</u> <ul style="list-style-type: none"> - Durogesic® patch <p>>>> Pas de 1er passage hépatique >>> Effet antalgique pas optimal avant 12/24h (continuer per os pendant 12 h puis adapter en fonction de la clinique) >>> Attention effet indésirable à 24h (respiratoire, bradycardie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actiq® <p>>>> Cp avec applicateur buccal, Traitement des accès douloureux (en plus d'un traitement de fond)</p> ■ <u>Particularités : buprénorphine</u> <ul style="list-style-type: none"> - T ½ courte (3h), effet prolongé par haute affinité récepteur - Temgesic (antalgique), Subutex (substitutif)
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> ■ En toutes lettres ■ Durée limitée : 7j, 14j, 28j ■ Au-delà de 3j après l'ordonnance : Délivrance limitée à durée restante, ■ Si modification de posologie, en cas d'insuffisance d'effet, possible si précisé "en supplément de"

AUTRES ANTALGIQUES

<p>Antidépresseurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tricycliques : Amitriptyline ++, clomipramine et imipramine Inhibition non sélectifs recapture des monoamines NNT 3.6, NNH 6 (effet anticholinergique) ; CI : tbles cardiaques, glaucome, dysurie ■ ISRSNA : ↑ amines biogènes dans synapses par inhibition capture 5-HT et NA depuis fais. Inhibiteur descendant sur afférences Se et Neurone spino-thalamique ou IN niveau corne post moelle → Stimulation Récepteur α2 adrénergique → Inhibition transmission signaux dl. - Duloxétine Cymbalta (CI: Irénale, IHép, association Inhibiteur du CYP1A2) – - Venlafaxine Effexor (CI : si HTA non contrôlée, assoc° IMAO) ■ Arrêt pour effets indésirables 20%
<p>Antiépileptiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gabapentinoïdes : Gabapentine, prégabaline → Mécanisme d'action : - Inhibiteur canaux Ca2+ VGCC → liaison ss-unité α2delta niv relai synaptique spinal. 1 : Internalisa° VGCC → ↓ entrée Ca2+ afférences Se → ↓ activité 2 : ↓ libéra° NT activateurs sur Neurone spino-thalamique → Inhibition transmission signaux dl. - ↓ transcription NFκB → ↓ transcription facteur pro-inflammatoire (IL6...) ■ Gabapentinoïdes : Gabapentine, prégabaline <ul style="list-style-type: none"> - Gabapentine → Dose 1200-3600 mg - Prégabaline (affinité x 5-7 pour VGCC) → dose 300-600mg, parfois efficace dès 150mg - PK : >>> bonne biodisponibilité >>> Gabapentine : système absorption intestinale par système de transport saturable >>> Elimination rénale pour les 2. Pas de métabolisme hépatique >>> Demi-vie 4-7h donc 3 administrations/j ■ Carbamazepine et Oxcarbazepine : Névralgie du V Bloqueurs canaux Na+
<p>Analgesie topique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Versatis 5% emplâtre lidocaïne : <ul style="list-style-type: none"> - Peu de passage systémique - Douleur neuropathique post VZV - Ou localisés sur neuropathie ■ Qutenza CApsaïcine 8% : <ul style="list-style-type: none"> - Application pendant 1H toutes les 3 semaines - Douleurs brûlures intenses érythème prurit au début (parfois opioïde fort) - Mécanisme d'action : agoniste sélectif sur récepteur vanilloïde (= canal TRPV1) → entrée massive Ca2+ et Na+ → activation nocicepteur cutané → dl initiale Puis défonctionnalisation après 1 semaine du nocicepteur pendant 2-3 mois

PS7- CONTRACEPTIFS, MÉNOPAUSE

Fiche issue d'un lien drive ! Cours pas très long, et pas très difficile ! La vidéo de cours est en revanche incompréhensible, je vous conseille de faire l'ED. Bon courage <3



Niveau de difficulté : 1/5
Temps estimé : +

Contraceptifs, traitement de la ménopause et des dysfonctions sexuelles

—> La contraception se définit comme la prévention de la grossesse : contraception hormonale = contraceptif EP (œstro-progestatifs) et P (progestatifs)

	Centrale	Périphérique
Action	Hypothalamo-hypophysaire : effet antigonadotrope, blocage de l'ovulation	Utérus : Endomètre —> atrophie Glaire —> imperméable Ces 2 effets sont ceux des progestatifs

	Indice de Pearl
Pilule EP	0.3
Pilule P	0.3
Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel	0.2
Dispositif intra-utérin au cuivre	0.6
Préservatifs masculins	2
Spermicides	18
Diaphragme et spermicides	6

Indice de PEARL :

Nombre de grossesses / nombre de cycle
exposés.

Exemple : indice de PEARL = 2 : cela signifie que deux femmes sur 100 utilisent la méthode contraceptive analysée pendant un an ont été enceinte dans l'année.

Contraceptifs oraux combinés (COC)

- Les contraceptifs oraux qui contiennent à la fois un oestrogène et un progestatif sont appelés contraceptifs oraux combinés (COC) ou pilules oestroprogestatives ou encore pilules combinées.
- L'oestrogène le plus souvent utilisé est l'éthinylestradiol
- Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule
- La dose d'oestrogène, éthinylestradiol (EE) définie COC mini-normodosé :
 - ▶ Minidosé : EE 15 à 40 microg/cp
 - ▶ Normodosé : EE 50 microg/cp

Principales méthodes contraceptives* utilisées par les femmes âgées de 15 à 49 ans en 2010 (en %) déclarant utiliser une méthode contraceptive.

	Contraception définitive (stérilisation)	DIU (ou stérilet)	Implant, patch, anneau, injection	Pilule	Préservatif	Méthodes locales	Méthodes naturelles
15-19 ans	-	-	2,8	78,9	18,3	-	-
20-24 ans	-	3,7	5,4	70,8 83,4	7,2	-	0,3
25-34 ans	0,5	20,3	6,2	63,4	8,7	0,1	0,8
35-44 ans	3,5	36,0	3,9	43,4	11,6	0,2	1,4
45-49 ans	5,2	43,2	3,4	35,5	9,7	0,4	2,6
Total	2,2	26,0	4,7	55,5	10,3	0,1	1,2

Ces dernières années l'utilisation de DIU a augmenté chez les femmes nullipares et celle de la pilule a diminué.

Progéstatif

Génération	
1er	Noréthistérone
2ème	Lévonorgestrel
3/4ème	Gestodène Désogestrel Norgestimate
	Drospirénone Chlormadinone DiénoGEST Nomégestrol

- **Monophasiques** = dose fixe EE et P càd, tous les cp de la plaquette identique
- **Biphasiques** = 2 types de cp, 2 paliers de dose/mois
- **Triphasiques** = 3 types de cp, 3 paliers de dose/mois
- **Multiphasiques** = > 3 types de cp, > 3 paliers de dose/mois → quantité EE et P pour réduire les spottings

Pour mieux adapter : plaquettes de 21 ou 28 comprimés :

28 : 21 cp actifs + 7 cp placebo : à prendre sans interruption, améliore l'observance et réduit les oublis

NEXPLANON 68MG IMPL SC

L'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel (progestatif) **Implant** pour usage sous-cutané à 68 mg, bâtonnet flexible, souple, non biodégradable, radio-opaque, de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre, non biodégradable. Peut rester en place pendant 3 ans.

Effets indésirables des COC et progestatifs seuls		
	Oestrogène	Progestatif
Métabolisme glucidique	Augmente ou = glycémie	Augmente la glycémie en fonction du progestatif - androgénique Microdosé en continu → pas d'effet
Métabolisme lipidique	Dyslipidémie : Augmentation des TG, Diminution des HDL Augmentation des LDL	Variable en fonction du progestatif
Facteurs de coagulation	Augmente le fibrinogène, facteurs VII, IX et X Diminue l'antithrombine III et la protéine S (antithrombotique)	Peu ou pas d'effet

Pression artérielle	Pour les 1ère et 2ème G, tendance à l'augmentation de la PA, dû à la prise de poids ?	Pour les 1ère et 2ème G, tendance à l'augmentation de la PA, dû à la prise de poids ?
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Spotting - Mastodynies, kystes fonctionnels de l'ovaire - Nausées, céphalées, prise de poids - Risque de GEU avec les micropilules - Aménorrhée post-pilule → peut durer plusieurs mois 	
Risques infectieux	<ul style="list-style-type: none"> - infections génitales basses et urinaires - Infections génitales hautes (salpingite) 	

Contre indication à la prescription de la pilule		
EP	Liées aux risques de thrombose :	<ul style="list-style-type: none"> - ATDC thromboembolique - ATCD vasculaires cérébraux - Coronaropathie - ATCD oculaires d'origine vasculaire - HTA - Cardiopathie décompensée ou avec arythmie
	Cancers :	<ul style="list-style-type: none"> - Sein - Col - Utérus - Tumeurs hypophysaires
	Foie	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite cholestatique, prurit généralisé lors d'une grossesse - Affection hépatique sévère récente
P seul	Cancer du sein, endomètre	
	ATCD de GEU Hépatite cholestatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse antérieure	

On trace pignon hormonale et risque :	
Artériel	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque ischémique - Augmentation des infarctus du myocarde - Augmentation des AVC ischémique
Veineux	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des facteurs de coagulation - Diminution des facteurs inhibiteurs de la coagulation = augmentation du risque de thrombose et thromboembolique
Autres FDR	<ul style="list-style-type: none"> - Âge - Tabagisme : l'association cigarettes - COC augmente le risque de thrombose veineuse par 8-9 fois par rapport aux non-fumeurs, non sous COC - Risque lié à l'individu

Les accidents thromboemboliques veineux (ATEV) augmentent avec l'âge

Tableau 8 : Taux d'incidence des ATEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans non utilisatrices de COC appliqués pour la période étudiée :

Classe d'âge (années)	Taux d'incidence des ATEV pour 10 000 PA (IC 95%)*
15-19	0,7 (0,5-0,9)*
20-24	2,1 (1,6-2,6)*
25-29	2,9 (2,4-3,4)*
30-34	3,2 (2,8-3,6)*
35-39	3,5 (3,1-3,9)*
40-44	4,8 (4,4-5,2)*
45-49	5,8 (5,3-6,3)*

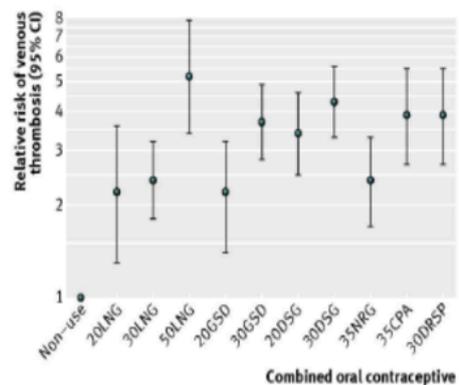
* les intervalles de confiances ont été calculés à partir des données disponibles dans l'étude de Lidegaard.

Controverse sur le risque thromboembolique (ATEV) avec les pilules de 3^{ème}, 4^{ème} génération

Rapport ANSM mars 2013: le risque d'ATEV est plus élevé avec les contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs de 3^{ème} ou 4^{ème} génération

- Le 22 novembre 2013, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a confirmé son avis positif sur les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Le rapport bénéfices/risques étant positif, ces pilules ont toutes leur place dans la panoplie des contraceptifs proposés aux femmes. L'EMA ne propose pas de recommandation hiérarchisée pour l'usage des différents contraceptifs mais rappelle les risques de thrombose associés à chaque type d'association. Préférez les «pilules» de 1^{re} ou 2^e génération

- Le risque de thrombose veineuse augmente avec la dose de EE.
- Chevauchement de risque en fonction des progestatifs.
- Il n'est pas approprié de raisonner en génération de pilule parce que le risque dépend aussi bien de la dose d'EE que de type de progestatif.



Risque cellulaire :

- Pilule combinée semble accroître légèrement le risque de cancer du sein. Le risque revient à la normale 10 ans après avoir cessé de la prendre.
- L'utilisation d'une pilule combinée à long terme, c'est-à-dire 5 ans ou plus, ferait augmenter le risque de cancer du col de l'utérus. Ce risque diminue au fil du temps après l'arrêt.
- L'utilisation à long terme de la pilule fait légèrement augmenter le risque d'un type de cancer du foie appelé carcinome hépatocellulaire chez les femmes dont le risque d'être atteintes d'une hépatite B est faible. Dans la mesure où ce cancer est très peu fréquent (2 cas pour 100 000 femmes par an), il reste très rare parmi les jeunes femmes.
- La pilule microprogestative peut elle aussi faire augmenter le risque de cancer du sein et de l'utérus.
- En revanche, plusieurs études suggèrent que les femmes sous pilule combinée risqueraient moins d'être atteintes d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre.

- Une contraception orale durant au moins 10 ans diminue le risque de cancer de l'ovaire de 40% par rapport à l'absence de contraception orale ou une utilisation de moins d'un an.
- Les études laissent entendre que la pilule pourrait également contribuer à réduire le risque de cancer colorectal.

Oublie d'un contraceptif oral. Que faire?

Si l'oubli est < 3 h pour une pilule microprogestative ou < 12 h pour une pilule combinée (EP):

- Prise du comprimé en retard immédiatement et poursuivre le traitement à l'heure habituelle même si 2 cp le même jour.

Si l'oubli > 3 h pour une pilule microprogestative ou > 12 h pour une pilule combinée et en sachant qu'il faut au moins 7 jours de traitement ininterrompu pour avoir un effet contraceptif:

- prise du comprimé en retard immédiatement
- poursuivre le traitement à l'heure habituelle même si 2 cp le même jour
- si rapport sexuel pendant les 7 j suivants – contraception locale (préservatif) en parallèle
- à savoir que si vomissement (3-4 h suivant la prise) ou diarrhée – l'effet contraceptif peut devenir insuffisant.

Contraception post-coïtale/contragestion

rapport non protégé, oubli non rattrapé de la pilule

Contraception d'urgence dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive

- Norlevo® (progestatif: levonorgestrel 1,5 mg) en une prise (le + tôt possible) non soumis à prescription médicale gratuit et anonyme pour les mineures

Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive

- EllaOne® ulipristal, modulateur des récepteurs de la progesterone à forte affinité - un antiprogestatif – inhibe ou retarde l'ovulation en une prise - soumis à prescription médicale

Effets indésirables : nausées, vomissements, saignements,
si échec → BhCG

Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

- Substitution hormonale du déficit en estrogène post- ménopausique: risque d'ostéoporose, symptômes climatiques

A. estrogènes (voie orale, percutanée: dispositif transdermique/gel; voie vaginale)

B. estroprogestatifs: Les progestatifs sont indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause et doivent être associés aux estrogènes, en prévention du risque d'hyperplasie de l'endomètre consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul.

L'enthousiasme des THM (effets symptomatiques évidents) a largement été réduit suite aux études de cohorte qui ont montré les risques graves liés à leur utilisation à long-terme.

- les risques connus de ces traitements se confirment; la HAS recommande un traitement aux doses les plus ajustées et le plus court possible, réévalué au moins chaque année
- Risques associés des THM :
K du sein – risque augmente avec la durée de traitement
K de l'endomètre – risque lié à l'œstrogène - - progestatif à associer
K de l'ovaire
ATEV, AVC (surtout durant la première année de traitement).

SMR (service médicale rendu) acceptable

- Troubles du climatère (symptômes gênants): estradiol, valérate d'estradiol, tibolone
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose

Dysfonction sexuelle masculine

- Baisse de libido
- Dysfonction érectile: incapacité répétée d'avoir une érection ou de maintenir l'érection
Associées fréquemment avec:
 - Troubles de santé: diabète; athérosclérose; HTA; obésité, maladies neurodégénératives; troubles psychiatriques: dépression, anxiété, psychoses; carence en androgènes...
 - Médicaments: traitements de l'HBP, K de la prostate; antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), IMAO, benzodiazépine...
 - Drogues: alcool...
- L'exclusion d'une cause médicamenteuse fait partie intégrante du processus diagnostic.

Médicaments de la dysfonction sexuelle

- Traitement causal; thérapies cognitivo-comportementales, psychothérapies... (homme ou femme)
- Médicaments de la dysfonction érectile :
 - Inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) sildénafil, vardénafil, tadalafil; voie orale – relaxation des muscles des artères du pénis – afflux de sang.
 - IPDE, plusieurs isoenzymes (IPDE 1 à 6) situées dans les muscles lisses– catabolisent GMPcyclique;
 - Simulation sexuelle → NO augmente dans le corps caverneux → activité guanylcyclase augmente → concentration de GMPcyclique augmente → relâchement des muscles lisses artériels → flux sanguin augmente.
 - IPDE-5 +/- spécifique au corps caverneux; son inhibition entraîne l'augmentation de GMPcyclique → flux sanguin dans le corps caverneux augmente → facilitation d'érection

Effets indésirables les plus fréquents: céphalées, tachycardie, palpitations, bouffées vasomotrices, hypotension, congestion nasale – effet vasodilatateur non limité au corps caverneux. Risque d'IdM, AVC

Alprostadil Vitaros® (200 ou 300 µg dans 100 mg de crème)

- La structure chimique est identique à celle la prostaglandine E1,
- Vasodilatation des corps caverneux; augmentation du débit des artères caverneuses → rigidité pénienne augmentée.
- Délai d'apparition de l'érection: 5 à 30 min.
- Cmax à 1 h; durée d'érection 1 à 2 heures après application
- Métabolisme local - métabolites inactifs à élimination rénale
- CI: rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, (ou enceinte) sauf si le couple utilise un préservatif – PGE1 – contractions utérines

Dysfonction sexuelle chez la femme

Pas de traitement médicamenteux spécifique

Médicaments dont l'effet indésirable peut être la baisse de libido ou d'orgasme:

- Antidépresseurs tricycliques, ISRS, IMAO
- Neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques) – la DA est considérée comme le neurotransmetteur responsable de la sensation de plaisir physiologique: nourriture, sexe ou non- physiologique: tabac, alcool, drogues illicites.
- Autres...

L'exclusion d'une cause médicamenteuse fait partie intégrante du processus diagnostic.

PS8 - ANTICANCÉREUX

Alors ce n'est clairement pas un des chapitres les plus simples de pharmacologie, mais une fois que vous aurez compris les mécanismes de bases, vous verrez que c'est logique ! Le prof explique bien, donc n'hésitez pas à regarder son cours... Pour le reste c'est de la pharmaco donc y'a quand même pas mal de choses à apprendre par cœur. (Y'a des moyens mnémotechniques pour vous aider juste en bas). Connaître +++ les effets indésirables !!! Bon courage <3



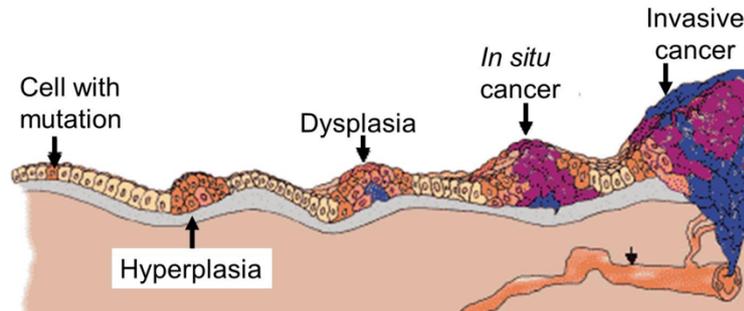
Niveau de difficulté : 4,5/5
Temps estimé : +++

Plan du chapitre :

- I-** Le patient d'oncologie
- II-** Les cytotoxiques
- III-** Hormonothérapies
- IV-** Thérapies ciblées
- V-** Immunothérapies
- VI-** QCM

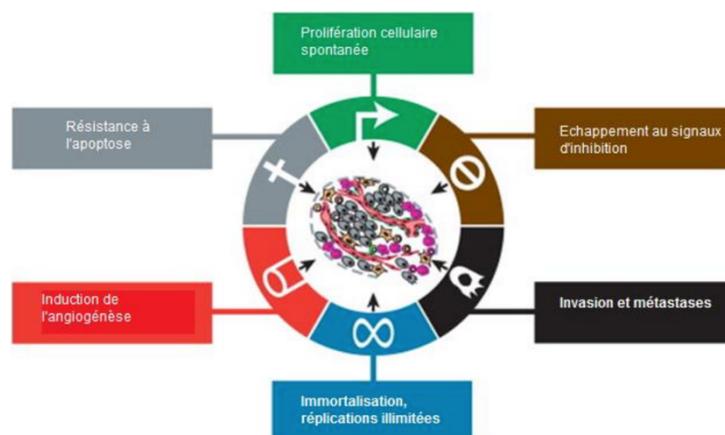
I- Le patient d'oncologie

Qu'est-ce qu'un cancer ? Il s'agit de la dégénérescence progressive d'un ensemble de cellules du corps de l'hôte. Plusieurs mutations finissent par aboutir à une cellule cancéreuse.



Quelles sont les caractéristiques que la cellule cancéreuse doit acquérir ?

1. Prolifération cellulaire spontanée, sans signaux de croissance externe
2. Échappement aux signaux d'inhibition
3. Résistance à l'apoptose
4. Acquisition de capacités d'invasion et de métastases
5. Induction de l'angiogénèse
6. Immortalisation, réplifications illimitées



Traitement néoadjuvant / adjuvant ?

Lorsque la maladie est prise en charge à un stade précoce : on parle de **maladie locale ou localement avancée** (= opérable). Le projet thérapeutique comprend de **la chimiothérapie et radiothérapie associée à de la chirurgie**. Lorsque la chimiothérapie est réalisée avant la chirurgie : on parle de traitement **néoadjuvant**. Lorsque la chimio est faite après la chir : on parle de **TTT adjuvant**. **La chimiothérapie augmente les taux de guérison en éradiquant les micros-métastases non enlevées par la chirurgie.**

Traitement métastatique ?

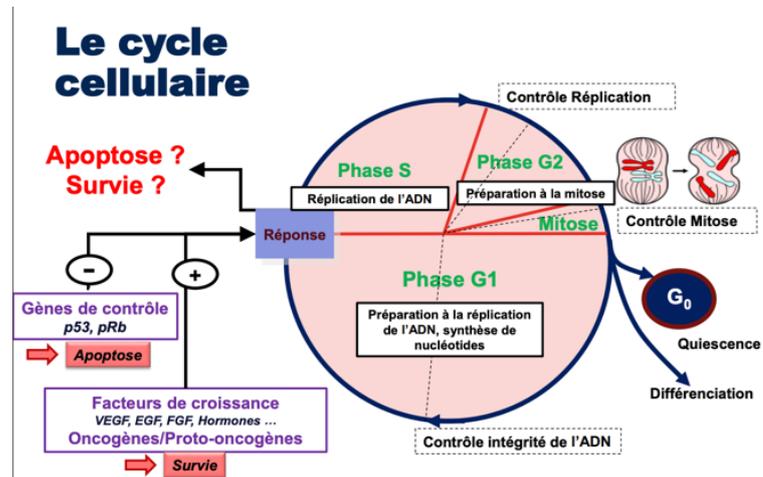
Lorsque l'on découvre **la maladie a un stade trop avancé, ou si la maladie récidive au-delà du site initial**, on parle de maladie métastatique. Il s'agit de la maladie avancée avec atteinte à distance du site initial. La maladie n'est **pas opérable donc non guérissable**. Le but de **la chimiothérapie est de prolonger la vie et la qualité de vie**. Il existe tout de même des exceptions : **certaines maladies sont curables à un stade multi métastatique (cancer du testis, lymphomes).**

II- Cytotoxiques

■ Rappel cycle cellulaire :

Dans le cycle cellulaire, il existe :

- Une phase de synthèse où l'ADN est répliqué = Phase S
- Phase de préparation à la mitose = Phase G2
- Phase de mitose : avec séparation des chromosomes
- Une fois la mitose terminée, soit les cellules filles entrent en quiescence = phase G0 (ou de différenciation) ou en phase G1
- Phase G1 : Préparation à la réplication de l'ADN, synthèse de nucléotides
- Si à l'issue de la phase G1, il y a assez de facteurs de croissance et si les gènes de contrôle ne voient pas de pbl dans la cellule ; cette dernière autorise la suite de la réplication cellulaire : on parle de Chek point
- Les **facteurs de croissance** comprennent : **VEGF, EGF, FGF, hormones...** Les **cellules cancéreuses disposent d'oncogènes**, ce qui leur permet de garder un signal de prolifération permanent et les gènes de contrôle sont altérés, donc pas d'apoptose.
- Gènes de contrôle = p53 et pRb

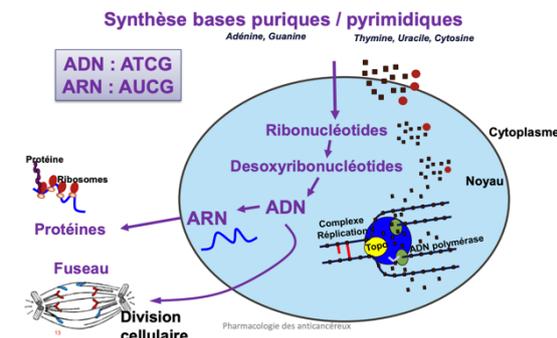


L'utilisation des cytotoxiques induit **l'apoptose**. Les cytotoxiques agissent : soit dans **un cycle spécifique** soit dans **une phase spécifique**.

■ Rappel division cellulaire :

Elle se fait en plusieurs étapes :

- Synthèse des bases puriques et pyrimidiques
- On dispose alors des ribonucléotides, qui sont réarrangés en desoxyribonucléotides
- On synthétise alors l'ADN → ARN → protéines
- Il existe un complexe de réplication de l'ADN qui implique l'ADN polymérase et les topoisomérases.



- **Antimétabolites** : action centrée sur l'ADN et la division cellulaire

Action en amont de la division cellulaire	Antimétabolites
Interaction directe avec l'ADN	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction chimique (alkylants et apparentés), - Inhibiteurs de topoisomérases I et II, - Agents scindants (cassure des doubles brins d'ADN)
Action en aval de la division cellulaire	Poisons du fuseau

II.I Antimétabolites

Les antimétabolites agissent en : **Inhibant la synthèse de nucléotides** ou en s'incorporent de manière inadaptée « **faux nucléotides** » dans l'ADN → **Interruption synthèse ADN/ARN.**

Les antimétabolites agissent comme « des leurres ». Ils ont **une structure proche de la substance endogène nécessaire à la synthèse d'acide nucléique (ADN/ARN)** via 2 mécanismes : **Inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques, ou incorporation frauduleuse dans l'ADN.**

- **Mécanisme du 5-FU :**

Le 5-FU empoisonne la thymidilate synthase (TS), empêchant la formation du « T » de l'ADN. En l'absence de forme activée de la thymidine, donc en l'absence du « T » (dTTP) → l'ADN est synthétisé à partir d'uracile (toxique) ou du 5-FU → in fine destruction de la cellule. La dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD) permet de métaboliser le 5-FU. *En cas de carence en DPD, on peut avoir une accumulation du 5FU, ce qui induit une toxicité (il existe des dosages de la DPD).*

Exemples d'antimétaboliques	5-FU ; Cytarabine ; Gemcitabine
------------------------------------	--

- **Anti-folates :**

Exemples d'antifolates	Méthotrexate, pemetrexed
-------------------------------	---------------------------------

Les antifolates empêchent la production d'acide folinique, molécule essentielle à la formation d'ADN. Le BACTRIM (thiméthoprime + sulfaméthoxazole) agit à 2 niveaux de la synthèse des folates : à un niveau précoce pour les sulfamides et un peu plus bas pour le triméthoprime.

II.II Cytotoxiques avec action directe avec l'ADN

Alkylants et apparentés	Création de liaison irréversibles avec l'ADN, altération réplication / transcription
Inhibiteurs des topoisomérases	Altération réplication / transcription
Agents scindants	Cassures doubles brins (ex : bléomycine)

- **Alkylants :**

Les 1^{er} Alkylants étaient les gaz moutarde (*je ne dis pas ça pour R, vous avez déjà vu des photos de combattants, avec des grosses lésions dermato, et bah justement c'est un effet indésirable des alkylants*). **Effet indésirable : effet vésicant et toxicité cutanée.**

Exemples Alkylants et apparentés	Ifosfamide, cyclophosphamide
---	-------------------------------------

Ces **2 molécules sont des prodrogues : elles doivent être activées par les CYP**. Production d'acroléine (= déchet issue de la transformation de la prodrogue en la molécule active). Cette dernière peut s'accumuler dans la vessie et peut donner **des cystites hémorragiques**. On utilise donc du **Mesna** pour prévenir la cystite hémorragique.

Mécanismes d'action divers des Alkylants et apparentés : Crosslink (interbrin ou intrabrin), Monoalkylation, Bialkylation. **NB** : Cross-link irréversibles : les 2 bras de l'ADN sont collés par la molécule, il est alors impossible d'ouvrir l'ADN.

■ **Topoisomérases I et II :**

Elles permettent de « démêler » l'ADN. TP1 permet de démêler les 2 brins d'un même filament d'ADN (elle travaille avec l'ADN polymérase).

Exemples d'inhibiteurs de TOPO 1	Irinotecan et Topotecan
---	--------------------------------

TP2 permet aux 2 brins de passer l'un à travers l'autre → C'est ce qui permet de démêler l'ADN.

Exemples d'inhibiteurs de TOPO 2	Anthracycline +++ et etoposide
---	---------------------------------------

Exemples d'Anthracycline	Doxorubicine et epirubicine
---------------------------------	------------------------------------

Les anthracyclines participent à la formation de cassure double brin. La TP2 se lie à l'ADN, et les anthracyclines se lient au complexe TP2/ ADN. La liaison est **irréversible** : ce qui induit des cassures doubles brins. La répétition des cassures provoque la mort cellulaire.

II.III Poison du fuseau

Les poisons du fuseau inhibent **la polymérisation ou la dépolymérisation des microtubules → instabilité du fuseau mitotique**.

Inhibition de la polymérisation : Vinca-alcaloïdes (= alcaloïdes de la pervenche)	Inhibition de la dépolymérisation : Taxanes
<ul style="list-style-type: none"> - Vincristine - Vinorelbine - Vinblastine - Vinflucine - Colchicine 	<ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel (TAXOL) - Docetaxel (TAXOFERE) - Cabazitaxel

NB : Paclitaxel isolé à partir d'If du pacifique, docetaxel isolé à partir d'aiguille d'If européen.

→ **Effets indésirables : neuropathies périphériques (effet indésirable commun aux sels de platine)**

Note explication : Parce qu'au niveau des extrémités on a les neurones sensitifs les + longs, en empoisonnant les microtubules, on dégrade les axones, ce qui donne le signal nerveux pathologique.

II. IV Effets indésirables

■ **Communs aux cytotoxiques :**

Effet indésirable surtout au niveau des organes/ cellules à fort index mitotique.

Myélotoxicité = baisse des différentes lignées (GR et BG, plaquettes)
Toxicité gastro-intestinale (vomissements, diarrhées, anorexie, mucites)
Alopécie (atteinte follicule pileux)
Cutanéomuqueux : érythèmes, mucites retard à la cicatrisation
Hépatotoxicité, cytolysé hépatique
Toxicité gonadique (stérilité, aménorrhée, dysménorrhée)
Térogénicité (toxicité embryo-fœtale)
Carcinogène (cancer secondaire, mauvaise réparation ADN, alkylants ++, inh topo II)
Hypersensibilité / anaphylaxie

■ **Variabilité du profil des effets indésirables :**

Potentiel émetisant	Alkylants et apparentés : Cisplatine, dacarbazine, carmustine, cyclophosphamide, carboplatine +++
Myélotoxicité relative	Vinblastine et Vincristine +++

■ **Effets indésirables spécifiques :**

Néphropathie	Méthotrexate : tubulopathie par précipitation (si pH acide) → pour prévenir cette tubulopathie il faut une alcalinisation +++ associée à une hyperhydratation
	Cisplatine : Nécrose tubulaire aiguë → prévention par hyperhydratation
Uropathie	Ifosfamide : destruction épithélium urothéliale par acroléine (métabolite toxique) → antidote par Mesna (= Uromitexan)
Cutanée	Cyclophosphamide
	Capécitabine, 5-FU : syndrome main-pied
	Cytarabine : érythrodermie
Cardiotoxicité	Anthracycline : en aiguë donne des troubles du rythme, en chronique cumulative (IC irréversible)
	5-FU : spasme coronarien (effet rare mais possible)
Pulmonaire	Methotrexate / Gemcitabine : pneumopathie interstitielle immuno-allergique
	Bleomycine : Fibrose pulmonaire (toxicité cumulative)
Neurologique	Neuropathie périphérique : poisons du fuseau, oxaliplatine / cisplatine : troubles sensitifs
	Atteinte centrale : ifosfamide : encéphalopathie (antidote = bleu de méthylène)
Autres	Cisplatine : toxicité cochléaire → surdité
	Irinotecan : Sd cholinergique → activation du système parasymphomimétique

NB : Concernant la Myélotoxicité :

Les différentes lignées sanguines naissent de la moelle osseuse. Les cellules pluripotentes donnent des précurseurs lymphocytaires ou myéloïde. Ces derniers se différencient pour donner des érythrocytes, des plaquettes ou des neutrophiles et d'autres lignées myéloïdes... Chaque lignée à un rôle particulier :

- **Érythrocytes** : apporte l'O₂ aux organes/ tissus
- **Plaquettes** : hémostase primaire « clou plaquettaire »
- **Neutrophiles** : lutte contre les bactéries / levures

Les autres lignées myéloïdes et les lignées lymphocytaires participent à la lutte contre : les parasites, les virus, les cellules cancéreuses. L'inhibition de ces lignées a donc des effets indésirables. La Myélotoxicité des cytotoxiques empêche la réplication et la différenciation des précurseurs et entraîne donc une neutropénie et une anémie. La **neutropénie** survient en 1^{er}, suivie de la **thrombopénie**, et enfin de l'**anémie**. L'inhibition des autres lignées induit une immunosuppression globale.

■ **Comparaison des différents sels de platine :**

Potentiel émétisant	Hématotoxicité	Neuropathie périphérique	Toxicité spécifique du cisplatine
Cisplatine +++	Carboplatine +++	Oxaliplatine	IR et ototoxicité

■ **Bon usage :**

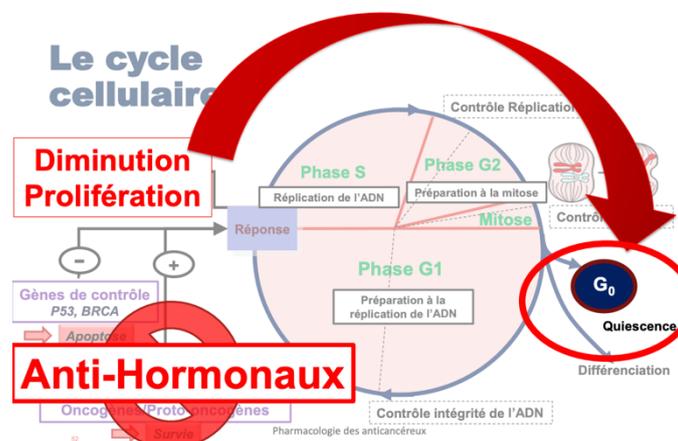
Pour améliorer l'efficacité des TTT et diminuer la résistance, on fait des associations de traitements. Il s'agit de la poly chimiothérapie : association synergique sur les cellules cancéreuses. On associe par ailleurs des TTT qui ont **des toxicités différentes / non synergiques**. Étant donné la toxicité des TTT, il faut en prescrire d'autres pour améliorer la tolérance et diminuer les effets indésirables, c'est ce qu'on appelle **les soins de support**.

Prévention de la neutropénie / Anémie	Prévention des nausées et vomissements	Prévention de l'alopécie
G-CSF, EPO ATB pour les patients avec fièvre et neutropénie	Quadrithérapie préventives (en fonction du risque émétisant) - Antagoniste 5HT3 : Setrons (ZOPHREN) - Antagonistes NK1 = aprépitant - Corticoïdes - Anti-dopaminergiques = metoclopramide (PRIMPERAN) - +/- neuroleptiques atypiques = olanzapine (ZYPREXA)	Casque réfrigérant (permet aux capillaires du cuir chevelu de ne pas diffuser la chimio au nv du follicule pileux, donc on prévient l'alopécie)

III- Hormonothérapies

■ **Rappel cycle cellulaire :**

Les antihormonaux favorisent la quiescence cellulaire. **Les cellules stagnent en G0.**



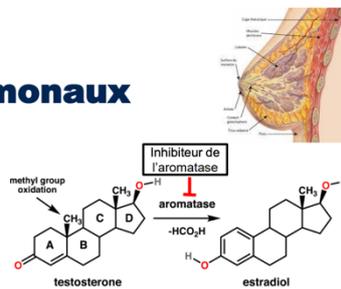
III.I Principaux antihormonaux

- **Cancer du sein :**
- **Inhibiteurs de l'aromatase** = classe très importante ++ Utilisée chez **la femme ménopausée** qui a un cancer du sein. L'aromatase sert à transformer la testostérone en estradiol. C'est ce qui permet de diminuer la prolifération des cellules cancéreuses.
- **Les modulateurs des Rc aux œstrogènes** agissent comme agonistes ou antagonistes des Rc aux œstrogènes. Le tamoxifène agit par ex-comme **antagoniste comme récepteurs aux œstrogènes** mais comme **agonistes dans d'autres tissus** (notamment dans l'endomètre et dans l'os).
- **Les SERD** (selective Estrogen Receptor Downregulator) comme le fulvestrant : molécules en IM. Il se lie au récepteur à l'oestrogène et le dégrade entraînant sa baisse d'expression

Principaux Anti-Hormonaux Cancer du sein

Inhibiteurs de l'Aromatase

- * Anastrozole
 - * Letrozole
 - * Exemestane
- Non stéroïdiens Stéroïdien



Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes (SERM)

- * Tamoxifène (SERM ; PO, quotidien)

Inhibiteurs des récepteurs aux oestrogènes (SERD)

- * Fulvestrant (SERD ; IM)



Pharmacologie des anticancéreux

■ Cancer de la prostate :

Les **analogues de la LH-RH** sont antagonistes ou agonistes de la GnRH → on ne produit plus de testostérone au niveau de la prostate. On associe aux agonistes de la LH-RH des anti-androgène, car les agonistes stimulent tellement l'hypophyse, qu'on a un pic de testostérone. Mais l'hypophyse ne répond plus aux signaux après. On peut sinon utiliser **l'enzalutamide** qui est un antagoniste des récepteurs à la testostérone avec une activité en intranucléaire. Ils inhibent le CYP responsable de la production de DHA.

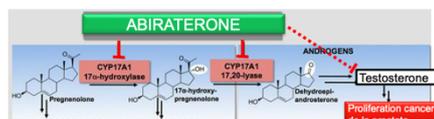
Principaux Anti-Hormonaux Cancer de la prostate

Analogue LH-RH = agonistes/antagonistes de la GnRH

- Agonistes : Goséreléline , Leuproréline
- Antagoniste : Degarelix

Anti-androgène

- Antagonistes des récepteurs à la testostérone :
 - Bicalutamide
 - 2^{ème} génération : Enzalutamide
- Abiraterone (empêche synthèse testostérone)



III.II Caractéristiques pharmacologiques : Tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase

■ **Tamoxifène** (= SERM) (= Selective Estrogen Receptor Modulator)

Indication : cancer du sein, au long cours (5 ans) / avec **récepteurs hormonaux non positifs et non ménopausée**

Pharmacocinétique : Il s'agit d'une prodrogue (il est activé par le **CYP2D6**) : forme activée = endoxifène. Il existe un polymorphisme génétique du CYP2D6 : les patientes n'ont donc pas toutes la même quantité d'endoxifène actif → M/E hépatique CYP2D6 (métabolite actif, polymorphisme génétique)

Pharmacodynamie : activité anti-œstrogène fonction du tissu

- **Sein : anti-œstrogène**
- **Os, vagin, endomètre, métabolisme hépatique : œstrogène-like**

Effets indésirables :

- **Bouffées de chaleurs, vertiges**
- **Méno-métrorragies, Cancer endomètre, kystes ovariens** → le tamoxifène se fixe sur les cellules de l'endomètre et favorise leur prolifération, ce qui favorise des cancers de l'endomètre.
- **Augmentation du risque thromboembolique**

Interactions médicamenteuses :

Inhibiteurs 2D6 comme **les antidépresseurs ISRS** qui diminuent l'efficacité du tamoxifène

■ **Inhibiteurs de l'aromatase** :

Indication : cancer du sein, au long cours, avec récepteurs hormonaux positifs, chez les patientes avec **ménopause**.

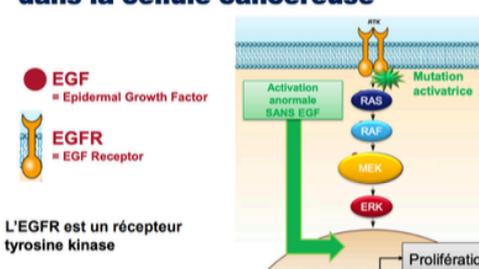
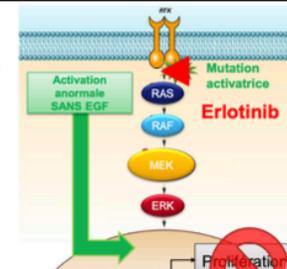
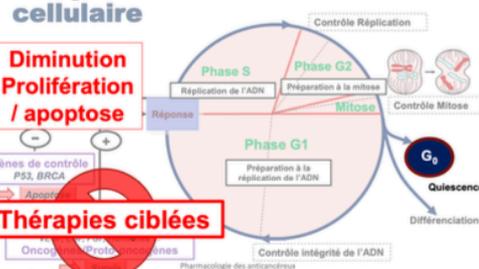
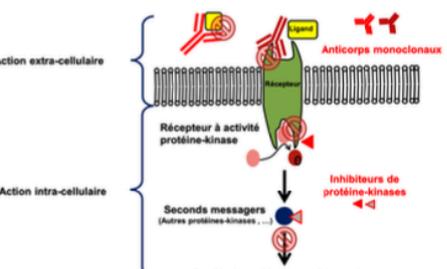
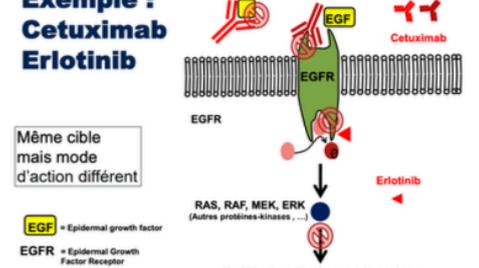
Pharmacocinétique : 1 prise orale par jour

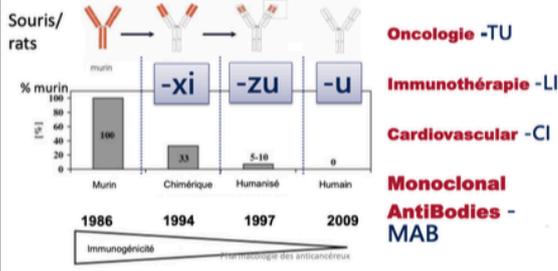
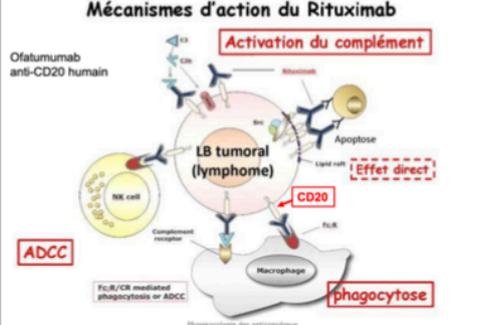
Pharmacodynamie : diminution de la formation périphérique œstrogènes (foie, tissus adipeux, muscle...) à partir **androgènes surrénaliens**

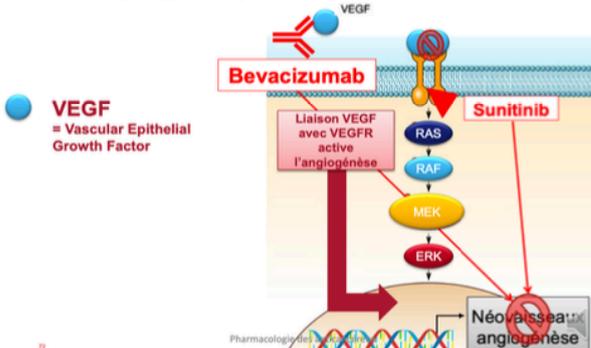
Effets indésirables : **bouffées de chaleurs, douleurs articulaires (poignets) et musculaires, ostéoporose**

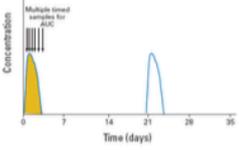
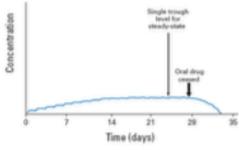
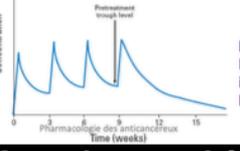
IV- Thérapies ciblées

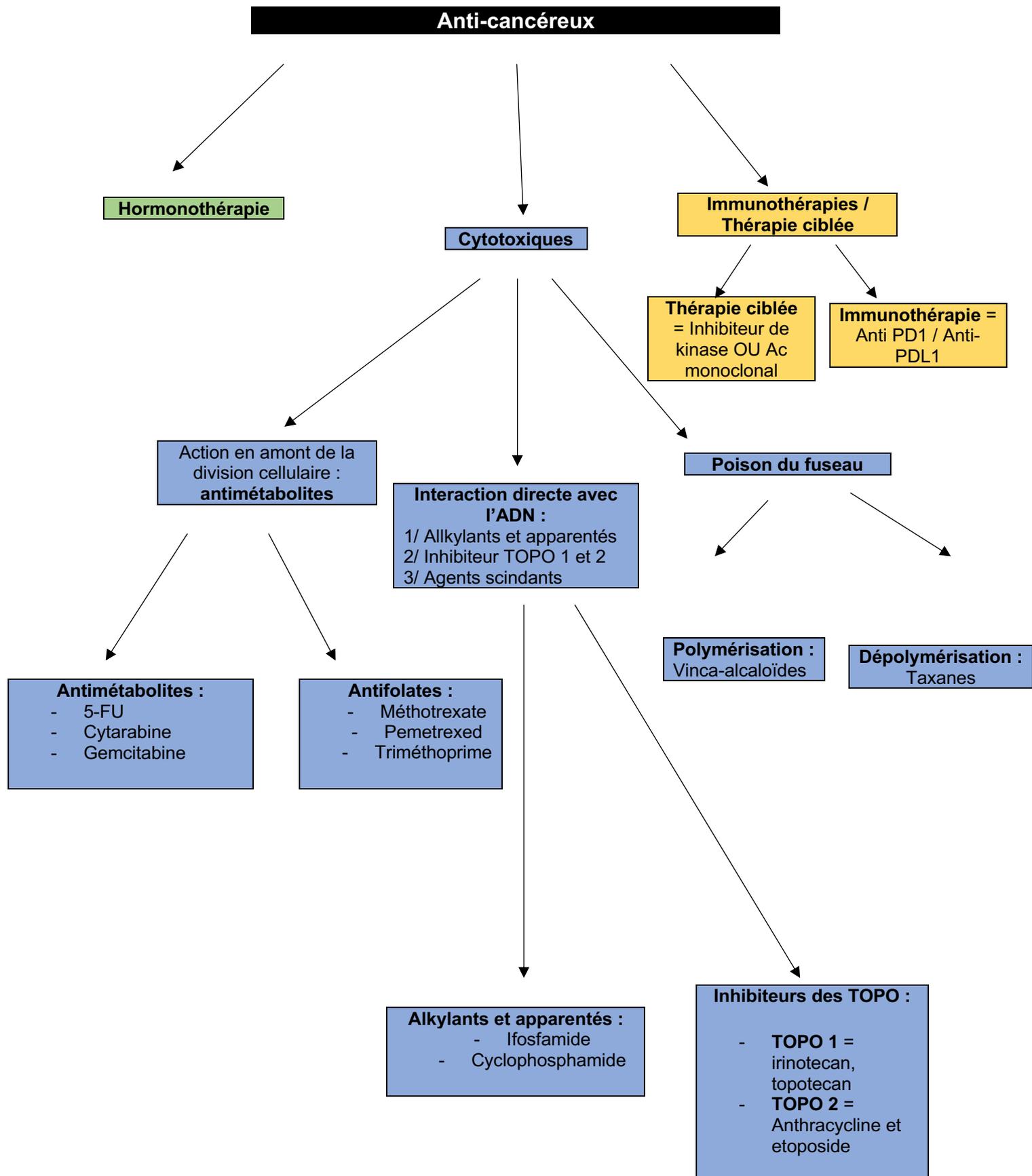
IV- Thérapies ciblées	
<p>Proto-oncogène et cellule saine</p>	<p>Toutes les cellules du corps humain ont des proto-oncogène qui permettent leur prolifération. L'EGF se dimérise. On a ensuite la dimérisation du récepteur tyrosine-kinase (EGFR). Ce signal est transduit à l'intérieur de la cellule par phosphorylation dans une cascade de transduction. ERK part ensuite dans le Nc pour induire un signal de prolifération et de survie de la cellule.</p>
	<p style="text-align: center;">Proto-oncogène et cellule saine</p> <p>The diagram illustrates the EGF signaling pathway. It starts with EGF (Epidermal Growth Factor) binding to the EGF Receptor (EGFR) on the cell membrane. This binding causes the receptor to dimerize and activate. The activated EGFR then triggers a signaling cascade: EGFR activates RAS, which activates RAF, which activates MEK, which activates ERK. Activated ERK then enters the nucleus to promote proliferation and survival.</p>

<p>Activation par un oncogène dans la cellule cancéreuse</p>	<p>Activation par un oncogène dans la cellule cancéreuse</p>  <p>EGF = Epidermal Growth Factor EGFR = EGF Receptor</p> <p>L'EGFR est un récepteur tyrosine kinase</p>	<p>Dans les cellules cancéreuses, on a une activation par un oncogène qui est spontanée (à cause de mutation activatrice). On a donc une activation anormale sans EGF. C'est ce qui entraîne la prolifération et la survie de la cellule.</p>
<p>Inhibition de la mutation par une thérapie ciblée</p>	<p>Il existe des thérapies qui ciblent les mutations. Par ex, l'erlotinib se fixe à l'intérieur du Rc tyrosine/kinase pour inhiber l'EGFR mutée. Mais l'erlotinib n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, on a donc aussi une inhibition dans les cellules saines → c'est pourquoi elle a une toxicité cutanée et digestive.</p>	 <p>Inhibition de la protéine mutée / activée par une thérapie ciblée</p> <p>L'erlotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase</p>
<p>Le cycle cellulaire</p>	<p>Le cycle cellulaire</p>  <p>Diminution Prolifération / apoptose</p> <p>Thérapies ciblées</p>	<p>Les thérapies ciblées agissent donc au niveau du signal de prolifération (par inhibition) → induction de la quiescence voire de l'apoptose.</p>
<p>Mécanisme d'action</p>	<p>L'autre type de thérapies ciblées correspond aux anticorps monoclonaux. Ils agissent en EC (car trop gros pour passer à l'intérieur de la cellule). Soit ces thérapies ciblées empêchent le ligand de se fixer aux Rc, soit elles séquestrent le ligand dans le plasma sanguin.</p>	 <p>Action extra-cellulaire</p> <p>Action intra-cellulaire</p> <p>Prolifération, Résistance à l'apoptose</p>
<p>Exemple : cefuximab Erlotinib</p>	<p>Exemple : cefuximab Erlotinib</p>  <p>Même cible mais mode d'action différent</p> <p>EGF = Epidermal growth factor EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor</p> <p>Prolifération, Résistance à l'apoptose</p>	<p>Cetuximab cible l'EGFR et empêche la dimérisation de l'EGFR après sa fixation avec EGF. L'erlotinib cible le même Rc mais en IC (= inhibiteur de protéine-kinase). Cetuximab est utilisé notamment pour les cancers du côlon.</p>

Mécanisme d'action : anticorps monoclonaux	Les Ac monoclonaux ont 2 types d'action : 1/ Bloquer ligand / récepteur → inhibition de la voie de signalisation 2/ Activer le système immunitaire → ciblage et lyse des cellules tumorales avec l'ADCC. Il s'agit d'une lyse cellulaire médiée par le fragment Fc de l'Ac. Le système immunitaire détruit les cellules liées à l'Ac.	
Nomenclature des anticorps monoclonaux		
Principaux anticorps monoclonaux	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hématologie : <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab (Anti-CD20, LB) → lymphome, leucémie lymphoïde chronique (leucémie, lymphoïde chronique) ■ Inhibition de facteurs de croissance : <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab (Anti-HER2) → cancer du sein HER2+ (estomac HER2+) - Cetuximab (Anti-EGFR) → cancer colorectal, cancers ORL ■ Anti-angiogénique: <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab (Anti VEGF – empêche fixation récepteur) ■ Immunothérapies : <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab et Pembrolizumab (anti-PD1) → poumon, mélanome, rein, ORL 	
Mécanisme d'action du Rituximab	<p>Le rituximab se fixe à la surface du LB tumorale (sur CD20).</p> <p>Cibler les LB tumoraux donne des syndromes de relargage cytokinique (non lié au fait que ce soit un Ac chimérique).</p>	

<p>Effets indésirables anticorps monoclonaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Communs : Hypersensibilité / réaction immunoallergique : fièvre, frissons, bronchospasme, éruption cutanée, hypotension, tachycardie, angio-œdème (œdème de Quinck) ■ Spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Rituximab :</u> >> syndrome relargage Cytokines (ressemble cliniquement hypersensibilité) >> cytopénie / infections - <u>Cétuximab :</u> >> Toxidermie : rash acnéiforme, xérose cutanée, paronychie (infection sur l'ongle) >> diarrhée (par fixation sur EGFR du tube dig) - <u>Trastuzumab :</u> >> Cardiotoxicité : diminution de la fraction d'éjection cardiaque (contractibilité)
<p>Pharmacologie : anticorps monoclonaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modalités d'administration : <ul style="list-style-type: none"> - Voie IV (rarement sous-cutanée) - En général en 30-60 min sauf si : 1^{er} dose, rituximab - Surveillance à la 1^{er} administration ++ - ½ vie d'environ 2-3 semaines → Administration toutes les 2-3 semaines en général (sauf cetuximab hebdo)
<p>Caractéristiques pharmacologiques INIB</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indications : Différents cancers, présence d'un récepteur tyrosine kinase muté activé (= cible de la thérapie ciblée) Exemple : cancer du poumon EGFR muté et erlotinib ■ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilité faible mais suffisante (pH, jeun), prise quotidienne PO - Petite molécule lipophile - Hépatobiliaire ++ pour l'élimination (CYP3A4). T ½ variable 4h à 5J, 1 à 2J le plus souvent ■ Pharmacodynamie : inhibition Rc tyrosine kinase muté activé ■ Interactions médicamenteuses : induction / inhibition CYP3A4 (rifampicine, millepertuis, jus de pamplemousse)
<p>Antiangiogéniques</p>	<p>Sunitinib = action en IC Bevacizumab = séquestre le VEGF circulant (les effets indésirables correspondent à ceux de la pré-éclampsie, à savoir HTA et protéinurie).</p>  <p>VEGF = Vascular Epithelial Growth Factor</p> <p>Bevacizumab</p> <p>Sunitinib</p> <p>Liaison VEGF avec VEGFR active l'angiogénèse</p> <p>RAS</p> <p>RAF</p> <p>MEK</p> <p>ERK</p> <p>Néovascularisation angiogénèse</p>
<p>Mécanisme d'action des anti-angiogéniques</p>	<p>Le but des anti-angiogéniques est donc « d'asphyxier » la tumeur. Ils empêchent la prolifération des vaisseaux tumoraux.</p>

<p>Pharmacocinétique</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Anticancéreux « Cytotoxiques » Cures toutes les 1 à 3 semaines</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Thérapie ciblée orale : Tt oral continu</p>  </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  <p>Mabs : Longue demi-vie, injection IV toutes les 2-3 semaines</p> </div>
<p>V- Immunothérapies</p>	
	<p>L'immunothérapie correspond à la dernière « révolution » en oncologie. Ex avec le pembrolizumab pour le TTT du cancer du poumon surexprimant PD-L1 (>50 %)</p>
<p>Principe des anti-PD-1 / anti PD-L1</p>	<p>Les anti-PD1 empêchent l'interaction entre le PD-L1 tumorale et le PD-1 du LT. Le but de la thérapie est donc d'empêcher les cellules tumorales d'inhiber le LT.</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 se lie à PD-1 et inhibe le LT cytotoxique - L'inhibition de PD-1 ou de PD-L1 empêche l'inhibition du LT par le PD-L1 tumoral et restitue l'efficacité du système immunitaire
<p>Indications des immunothérapies</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Au stade métastatique surtout - Anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) : cancer du poumon, cancer du rein, mélanomes, vessie, carcinome épidermoïde tête et cou - Anti-CTL1-4 (ipilimumab) : mélanomes
<p>Effets indésirables des immunothérapies</p>	<p>Effets indésirables des immunothérapies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) : <ul style="list-style-type: none"> - Bien tolérés ++ - Effets cutanés : prurit, xérose cutanée - EI auto-immuns fréquents : pneumopathies inflammatoires, atteintes endocriniennes (thyroïdites ++) - Plus rarement : hépatites, colites ou autre atteinte de type auto-immunitaire et parfois graves (cardiomyopathies) - Fièvre/fatigue pdt 3 jours après injection - Effets à l'injection (rares) ▪ Anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) : <ul style="list-style-type: none"> - Bien tolérés ++ - Effets cutanés : prurit, xérose cutanée - EI auto-immuns fréquents : pneumopathies inflammatoires, atteintes endocriniennes (thyroïdites ++) - Plus rarement : hépatites, colites ou autre atteinte de type auto-immunitaire et parfois graves (cardiomyopathies) - Fièvre/fatigue pdt 3 jours après injection - Effets à l'injection (rares) ▪ Anti-CTLA-4 (ipilimumab) : <ul style="list-style-type: none"> - Similaires mais plus toxiques - Colites ++ - Effets à l'injection (rares) ▪ Antidote = corticoïdes



PS9 - ANTITHROMBOTIQUES

Comme pour le cours sur les diurétiques et antihypertenseurs, si vous avez déjà fait le pôle cardio/pneumo ce sera easy !! Pour les autres, ça vous fera de l'avance ! Cours qui aide beaucoup en pratique (comme pour tous les autres cours j'ai envie de dire...).
Bon courage (c'est le dernier chapitre) <3



Niveau de difficulté : 4/5
Temps estimé : +++

Partie 1 : Antiagrégants plaquettaires

Partie 2 : Anticoagulants

Partie 3 : Fibrinolytiques

Partie 1 : Antiagrégants plaquettaires

Rôle des plaquettes dans la formation du thrombus	Lors d'une situation pathologique, les plaquettes peuvent adhérer au sous-endothélium vasculaire par plusieurs mécanismes. Ce qui induit une activation des plaquettes, et une modification de la GPII/IIIa qui est le récepteur pour le fibrinogène. Les plaquettes forment alors un agrégat plaquettaire et un thrombus plaquettaire.
Rôle des plaquettes dans l'athéromatose	Rôle dans les IDM, les AVC, les AOMI... C'est donc une cible importante dans les infections secondaires dans ses pathologies.
De nombreuses voies menant à l'agrégation plaquettaire, 3 thérapeutiques utilisées	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adhésion plaquettaire : interaction plaquettaire (GPIb-alpha), facteur von Willebrand ■ Activation plaquettaire : exposition du collagène / Thrombine, agonistes circulants (potentiellement relargués par les plaquettes elles même) : ADP, Thromboxane A2, sérotonine ■ Agrégation plaquettaire : récepteur GP II b / III a, fibrinogène
Mécanisme d'action des APP	Les AAP inhibent des récepteurs d'activation plaquettaire (récepteur au thromboxane A2 pour l'aspirine, ADP pour les antagonistes du PY12).
Inhibiteurs de la COX	
Aspirine	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Production mondiale</u> : 40 000 tonnes par an (soit 80 MM de comprimés) - <u>Production française</u> : 1500 tonnes par an (soit 321 M d'unités) ■ Mécanisme d'action : L'aspirine bloque une enzyme : la cyclooxygénase de type 1, qui permet la transformation de l'acide arachidonique en thromboxane A2. ■ Propriétés pharmacologiques de l'Aspirine : <ul style="list-style-type: none"> - Absorption intestinale rapide - Pic concentrations = 30-40 min - Effet antiagrégant = 60 min post dose - ½ vie élimination = 20 min - Attention effet irréversible → effet antiagrégant prolongé (7J) - Fixation protéique ++ : interactions : AINS, thyroxine, pénicilline... - Élimination urinaire : 10% inchangé / 75% acide salicylurique ■ Posologies agrégantes : <ul style="list-style-type: none"> - 75 mg/J suffisent : action anti-agrégante persistante / risque de saignement limité - Dose de charge chez les sujets non-pré-traités : 250 à 500 mg IV ■ Formes antiagrégants et formes associées : <ul style="list-style-type: none"> • Formes anti-agrégants : <ul style="list-style-type: none"> – Kardegic® : sachets-dose 75mg, 160mg, 300mg; IV: 500mg – Aspegic® : nourrisson sachets-dose 100mg, – Aspirine protect® : comprimé 100mg et 300mg • Formes associées : <ul style="list-style-type: none"> – Duoplavin® : aspirine 75mg + clopidogrel 75mg – Asasantine® : aspirine 200mg + dypiridamol 25mg – Pravadual® : aspirine 81 mg + Pravastatine 40mg

<p style="text-align: center;">Aspirine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indications de l'aspirine à doses anti-agrégantes : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention secondaire des complications coronaires après IDM - Prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux - Prévention de l'occlusion des greffons veineux après pontage - Prévention primaire : efficacité probable mais non démontrée → Souvent utilisé chez les patients à haut risque vasculaire, notamment les patients diabétiques - Doses préconisées : En phase aiguë : 160 à 300 mg/J dans les 15J Traitement chronique : 75 mg/J ■ Effets indésirables : - Toxicité gastroduodénale → Gastralgies, gastrite érosive, Ulcère gastro-duodéal, hémorragies digestives → Liée à l'inhibition de la COX1 gastrique → Responsable d'une diminution de la synthèse du mucus gastrique - Hypersensibilité → Urticaire / Œdème de Quincke / Choc anaphylactique → Asthme induit - Fermeture prématurée du canal artériel → Défaut de synthèse des prostaglandines vasodilatatrices → Ne pas utiliser au-delà du 6ème mois de grossesse ■ Interactions : - Utilisée à faibles doses : Augmentation du risque hémorragique si association aux anticoagulants oraux ou injectables - Vrai risque si utilisé à fortes doses (> 3g/j) : contre-indication avec les anticoagulants - Seule contre-indication : Méthotrexate (>15mg/semaine)
Inhibiteurs de la voie de l'ADP	
<p style="text-align: center;">Voie de l'ADP</p>	<p>Voie importante de l'amplification de la réponse plaquettaire. L'ADP agit sur la plaquette via 3 récepteurs : P2X1, P2Y12, et P2T12. Le récepteur P2Y12 induit un influx calcique à l'intérieur de la plaquette et permet ainsi le changement de forme de la plaquette → in fine activation du récepteur Gp2b Gp2b/3a. Les thiénopyridines et le ticagrelor ciblent le Rc P2Y12.</p>
<p style="text-align: center;">Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Clopidogrel (Plavix), Prasugrel (Effient) : <ul style="list-style-type: none"> - Blocage irréversible des récepteurs à l'ADP P2Y12 - Durée d'effet prolongé : > 5J - Pro-drogue : métabolite actif +++ (différents CYP450 impliqués pour le clopidogrel ou le prasugrel) - ½ vie : 8h - Élimination : rénale et hépatique ■ Ticagrelor (Brilique) : <ul style="list-style-type: none"> - Blocage réversible des récepteurs à l'ADP (→ 2 prises par jour) - Ce n'est pas une prodrogue (donc pas de métabolisme hépatique)
<p style="text-align: center;">Pharmacogénétique du clopidogrel</p>	<p>Il existe une grande variabilité de réponse d'un individu à l'autre au clopidogrel. Il a été montré que la mauvaise réponse au clopidogrel est associée à une récurrence au SCA...</p>
<p style="text-align: center;">Mode d'activation comparé</p>	<p>Le clopidogrel a le métabolisme le plus complexe (= 3 transformations avant d'obtenir un métabolite actif, un peu moins pour le prasugrel). Pas de biotransformation requise pour le ticagrelor.</p>

Variabilité de réponse	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Clopidogrel :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Importante variabilité de réponse - 2-3% de patients avec double mutation invalidante CYP2C19 → défaut d'activation de la prodrogue → pas d'effet - 20% de patients avec simple mutation invalidante → réduction d'effet probable ■ <u>Prasugrel :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Faible - Pas d'influence des polymorphismes CYP2C19 - Mais effet pharmacodynamique plus fort que clopidogrel 75 mg/J → risque hémorragique plus important ■ <u>Ticagrelor :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Faible - Effet pharmacodynamique plus fort que clopidogrel - Pas de nécessité de bio-activation - Mais métabolisme hépatique via CYP3A4 → interactions médicamenteuses possibles (inhibiteurs / inducteurs 3A4) - Ne pas associer à Aspirine > 300 mg/J
Indications	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Prévention des événements liés à l'athérombose (C) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Post IDM, post-AVC (de plus de 7J), AOMI ■ <u>Syndrome coronaire aigu (C/P/T) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Sans sus-décalage du segment ST en association à l'aspirine pendant au moins 12 mois - Avec ST+ en association à l'aspirine (et éventuellement fibrinolytiques) ■ <u>Endoprothèse coronaire (C/P/T) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - En association à l'aspirine pendant : 4 à 6 semaines après stent nu, au moins 12 mois après stent actif
Dose de charge / dose d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Efficacité anti-agrégante plus rapide en cas de dose de charge :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel : au moins 300 mg (4cp), jusqu'à 900 mg - Prasugrel : 60 mg - Ticagrelor : 180 mg ■ <u>Dose d'entretien :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel : 75 mg/J (monoprise) - Prasugrel : 10 mg/J (monoprise) - Ticagrelor: 90 mg x2/J (biprise)
Effets indésirables et interactions	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Pour tous :</u> accidents hémorragiques, notamment si associés à d'autres antithrombotiques ■ <u>Clopidogrel :</u> bonne tolérance digestive, interaction avec Oméprazole et esoméprazole (inhibiteur de pompe à protons) ■ <u>Ticagrelor :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée : au début du TTT et disparition en 7J - Hyperuricémie

ANTAGONISTES GpIIb / IIa	
Mécanisme d'action des anti-GpIIb/IIIa	<ul style="list-style-type: none"> - Molécules inhibant directement l'interaction Fibrinogène / GPIIb / IIIa - Administrables par voie IV uniquement
Inhibiteurs de récepteur GpIIb/IIIa	<div style="text-align: center; background-color: #d0d0d0; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Abciximab (Reopro®), Tirofiban (Agrastat®), Eptifibatide (Integrilin®) </div> <ul style="list-style-type: none"> ■ Différents modes d'action : <ul style="list-style-type: none"> - Ac monoclonal anti GpIIb/IIIa: Abciximab - Antagoniste peptidique de la GpIIb/IIIa : eptifibatide - Antagoniste non peptidique : tirifiban ■ Demi-vies courtes ■ Administration IV ■ Donné en association avec aspirine et héparine ■ Risques : hémorragies +++, thrombopénie (3%), allergies ■ Indications très particulières : interventions vasculaires, angor instable et réfractaire
Action synergique des APP	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aspirine + clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor : <ul style="list-style-type: none"> - En cardiologie → bithérapie ++ - SCA ST- ou ST+, pendant au moins 12 mois - En post stenting nu (4 à 6 semaines) ou actif (au moins 12 mois) - AVC : pas d'effet synergique de la bithérapie - AOMI : pas de données sur l'efficacité de la bithérapie ■ Aspirine + dypiridamole : <ul style="list-style-type: none"> - En post AVC - Effet synergique
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour tous : HÉMORRAGIQUES <ul style="list-style-type: none"> - Dose dépendante - Augmentant si association : bithérapie aspirine + clopidogrel → lien avec la dose d'aspirine - Anti-Gp2IIb/IIIa car associé à héparine / thrombolyse - Surveillance clinique / Pas de paramètres de surveillance biologique
Arrêt des APP	<ul style="list-style-type: none"> ■ Beaucoup de gestes peuvent être réalisés sans stopper les APP : <ul style="list-style-type: none"> - Chir dentaire, cataracte, chir cardiaque et vasculaire, orthopédique ■ Les chir avec risque de saignement profond nécessitent l'arrêt : <ul style="list-style-type: none"> - Neurochir, chir urologique, glaucome, amygdalectomie ■ Si besoin arrêt : <ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel / ticagrelor : 5J - Prasugrel : 7J

Partie 2 : Anticoagulants

<p>Vue globale de l'hémostase</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'hémostase recouvre l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et l'arrêt des saignements - Les anticoagulants sont des médicaments qui empêchent la coagulation sanguine - La coagulation est un phénomène spontané qui se déclenche chaque fois qu'un vaisseau a été blessé - Le sang commence à se solidifier pour empêcher des pertes de sang excessives et l'intrusion de substances nocives dans la circulation - La formation de caillot peut aussi résulter de phénomènes physiopathologiques comme l'athérosclérose et la stase veineuse et provoquer thromboses artérielles (IDM) et thromboses veineuses (phlébites et embolies). Le caillot est ici pathologique.
<p>Physiologie de l'hémostase</p>	<p>1) Quand tout va bien</p> <p>Endothélium vasculaire : → Thromborésistance physiologique de l'endothélium</p> <p>Anti-coagulant TFPI Thrombomoduline</p> <p>Anti-agrégant Secrétion de : NO, Prostacycline (PGI2)</p> <p>Flux permanent</p> <p>2) Quand ça va mal Le système anti-crevasion</p> <p>Brèche endothéliale → Clou plaquettaire</p> <p>1- Hémostase primaire lésion endothélium temps vasculaire (vasoconstriction) temps plaquettaire Adhésion (fact Willebrandt) Activation (Secrétion) Agrégation plaquettaire (fibrinogène) → Thrombus blanc fragile</p> <p>2- Coagulation stage sanguine & hypercoagulabilité Formation thrombine Formation d'un réseau de fibrine insoluble → Thrombus rouge rouge</p> <p>3- Fibrinolyse Dissolution de la fibrine</p> <p>Protéines Plaquettes</p> <p><i>En situation physiologique, l'endothélium a des propriétés anti-thrombotique. Il sécrète en effet des substances qui vont prévenir l'activation de la coagulation et prévenir l'activation des plaquettes sanguines et leur agrégation. Sécrétion de TFPI par ex, de la thrombomoduline et de la prostacycline qui est un inhibiteur plaquettaire.</i></p> <p><i>En cas de rupture de l'endothélium, on a un déclenchement de l'hémostase qui se déroule en plusieurs étapes (cf.image). Simultanément, déclenchement de la coagulation qui aboutit à la formation de thrombine. Transformation du fibrinogène en fibrine. Formation d'un caillot : le thrombus rouge. Afin de prévenir l'extension du thrombus, une 3^e étape se met en place : la fibrinolyse (permet dissolution de la fibrine).</i></p>
<p>Temps plaquettaire de l'hémostase primaire</p>	<p>1/ adhésion plaquettaire au collagène ou au facteur Von Willebrand (facteur FvW)</p> <p>2/ Activation plaquettaire : déformation, libération des granules (ADP, NO, Thromboxane A2), expression de récepteur au fibrinogène (GP IIb/IIIa)</p> <p>3/ Agrégation plaquettaire : création de pont entre cellules par fixation du fibrinogène sur les GP IIb/ IIIa</p> <p><u>Explication :</u> Les plaquettes n'entrent normalement pas en contact avec le sous-endothélium. Sauf, si on a une rupture vasculaire. Interaction alors des plaquettes avec le sous-endothélium par le biais du facteur FvW et par le biais de molécules adhésives qui sont contenues dans le sous-endothélium (pour lesquels les plaquettes possèdent des récepteurs). L'adhésion plaquettaire entraîne l'activation des plaquettes (changement de formes des plaquettes qui émettent des pseudopodes). On a alors libération de granules comme l'ADP, le NO... Cette sécrétion entraîne le recrutement de plaquettes en circulation + modification du récepteur au fibrinogène : aboutit à la formation d'agrégats plaquettaires, et la création de ponts entre les différentes plaquettes par la fixation du fibrinogène sur le Rc GP IIb / IIIa. Chaque plaquette peut lier une autre plaquette.</p>

Coagulation

Déclenchement ensuite de la cascade de la coagulation (par le biais de 2 voies : extrinsèque et intrinsèque). C'est surtout la voie extrinsèque qui initie la coagulation, par le biais du facteur tissulaire. C'est ce qui aboutit à la transformation de la prothrombine en thrombine (facteur II activée). On a alors une amplification de la boucle de la coagulation, avec augmentation du facteur XI qui déclenche la voie intrinsèque. Cette dernière déclenche la voie commune, qui transforme le fibrinogène en fibrine qui est une PN insoluble qui bloque l'agrégat plaquettaire → forme alors un thrombus fibrino-plaquettaire.

Inhibiteurs de la coagulation

Le phénomène de coagulation est régulé afin de prévenir l'extension du thrombus et l'occlusion vasculaire. Le principal inhibiteur de la coagulation est l'Anti-thrombine. Les HNF potentialisent l'action de l'Anti-thrombine. Cette dernière inhibe la thrombine et le facteur Xa. La protéine C est activée lorsque la coagulation est déclenchée. En présence de son cofacteur la PN S, la PN C peut cliver le facteur VIII de la coagulation et le facteur V. elle limite donc la génération de thrombine. Il existe par ailleurs un système de fibrinolyse, qui par le biais de la plasmine peut dégrader le caillot de fibrine.

Exploration de l'hémostase

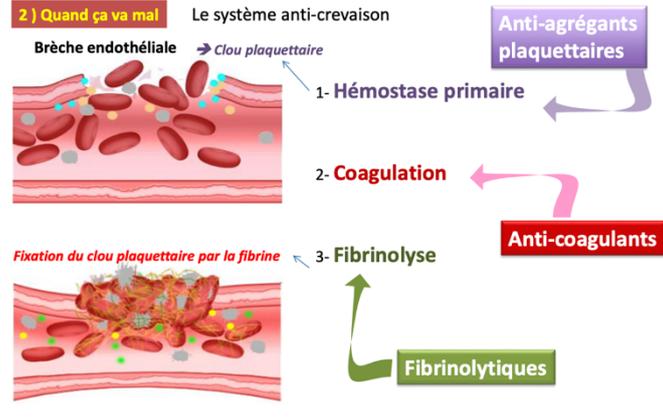
La phase d'hémostase primaire ne peut pas être explorée par ces tests. Pour le TCA, on centrifuge le plasma du patient, on ajoute de la céphaline, et du Ca²⁺ et on mesure le tps de formation d'un caillot de fibrine. Pour le TP, on fait la même chose mais on ajoute de la thromboplastine, qui active le facteur VII. Le TCA explore la voie intrinsèque et la voie commune de la coagulation, alors que le TP explore la voie extrinsèque et la voie commune.

Thrombus pathologique

Artères
Complications athérotrombotiques
Rupture / fissuration de plaque athéromateuse:
Syndrome Coronaire Aigu / Accident vasculaire Cérébral / Ischémie périphérique
→ Hémostase primaire et Coagulation ++

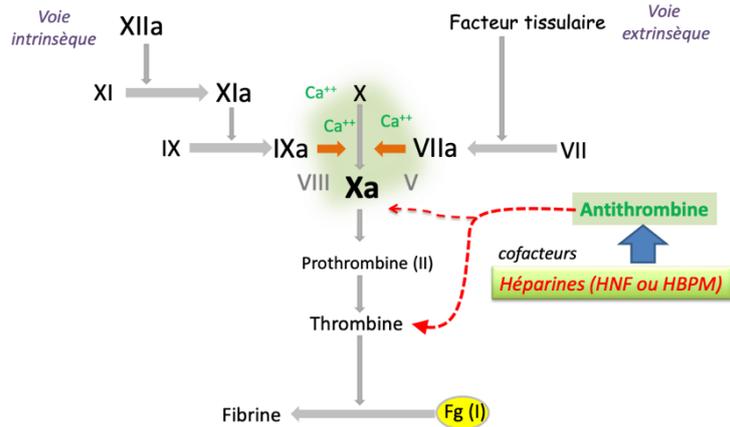
Veines
Maladie veineuse thrombo-embolique
Stase sanguine (immobilisation, obésité, etc...)
Hypercoagulabilité (Néoplasie, infection, etc...)
Phlébite et Embolie pulmonaire
→ Coagulation ++

Thromboses intra-cardiaques
Stase sanguine
Fibrillation auriculaire, dilatation cardiaque
→ Coagulation ++

<p>Les différents antithrombotiques</p>	 <p>2) Quand ça va mal Le système anti-crevaison</p> <p>1- Hémostase primaire</p> <p>2- Coagulation</p> <p>3- Fibrinolyse</p> <p>1/ Les antiagrégants plaquettaires inhibent la formation du clou plaquettaire en inhibant l'hémostase primaire</p> <p>2/ Les anticoagulants inhibent la cascade de la coagulation</p> <p>3/ Les fibrinolytiques potentialisent la fibrinolyse</p>																		
<p>Les antithrombotiques : objectifs thérapeutiques</p>	<p>■ Traiter les thromboses :</p> <table border="1" data-bbox="470 689 1489 853"> <thead> <tr> <th></th> <th>Artères</th> <th>Veines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Désobstruer les vaisseaux</td> <td>Angioplastie Fibrinolyse</td> <td>(Thrombectomie) Fibrinolyse</td> </tr> <tr> <td>Limiter l'extension</td> <td>Anti-agrégants</td> <td>Anticoagulants</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ Prévenir les thromboses :</p> <table border="1" data-bbox="470 974 1489 1167"> <thead> <tr> <th></th> <th>Artères</th> <th>Veines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lutter contre les FDR</td> <td>Artériosclérose, HTA, hyperchol. Tabac...</td> <td>Immobilisation</td> </tr> <tr> <td>Agir sur le principal mécanisme en cause</td> <td>Antiagrégants plaquettaires A vie</td> <td>Anticoagulants Tant que le risque persiste</td> </tr> </tbody> </table>		Artères	Veines	Désobstruer les vaisseaux	Angioplastie Fibrinolyse	(Thrombectomie) Fibrinolyse	Limiter l'extension	Anti-agrégants	Anticoagulants		Artères	Veines	Lutter contre les FDR	Artériosclérose, HTA, hyperchol. Tabac...	Immobilisation	Agir sur le principal mécanisme en cause	Antiagrégants plaquettaires A vie	Anticoagulants Tant que le risque persiste
	Artères	Veines																	
Désobstruer les vaisseaux	Angioplastie Fibrinolyse	(Thrombectomie) Fibrinolyse																	
Limiter l'extension	Anti-agrégants	Anticoagulants																	
	Artères	Veines																	
Lutter contre les FDR	Artériosclérose, HTA, hyperchol. Tabac...	Immobilisation																	
Agir sur le principal mécanisme en cause	Antiagrégants plaquettaires A vie	Anticoagulants Tant que le risque persiste																	
<p>Les différentes classes d'antithrombotiques</p>	<table border="1" data-bbox="470 1263 1489 1697"> <thead> <tr> <th>Anticoagulants</th> <th>Antiagrégants plaquettaires</th> <th>Fibrinolytiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Héparine, HBPM - AVK - Anti-thrombine (Hirudine) - Anticoagulants oraux directs : anti-IIa (Dabigatran) et anti-Xa (Rivaroxaban, Apixaban) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirine - Thienopyridines - Persantine - Anti GPIIb/IIIa </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Streptokinase - Urokinase - Activateur du plasminogène (rtPa) </td> </tr> </tbody> </table>	Anticoagulants	Antiagrégants plaquettaires	Fibrinolytiques	<ul style="list-style-type: none"> - Héparine, HBPM - AVK - Anti-thrombine (Hirudine) - Anticoagulants oraux directs : anti-IIa (Dabigatran) et anti-Xa (Rivaroxaban, Apixaban) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine - Thienopyridines - Persantine - Anti GPIIb/IIIa 	<ul style="list-style-type: none"> - Streptokinase - Urokinase - Activateur du plasminogène (rtPa) 												
Anticoagulants	Antiagrégants plaquettaires	Fibrinolytiques																	
<ul style="list-style-type: none"> - Héparine, HBPM - AVK - Anti-thrombine (Hirudine) - Anticoagulants oraux directs : anti-IIa (Dabigatran) et anti-Xa (Rivaroxaban, Apixaban) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine - Thienopyridines - Persantine - Anti GPIIb/IIIa 	<ul style="list-style-type: none"> - Streptokinase - Urokinase - Activateur du plasminogène (rtPa) 																	
<p>Rapport risque / bénéfice des antithrombotiques</p>	<p>Il est toujours nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice/ risque pour l'utilisation des antithrombotiques. Plus de 1% de la population française est traitée par antithrombotiques.</p> <p>Mais il existe des risques d'hémorragie majeurs : les AVK représentent la 1^{ère} cause d'hospitalisation pour effets secondaires indésirables. 33% des accidents médicamenteux induisant une hospitalisation impliquent les antithrombotiques.</p>																		

Anticoagulants injectables : héparines et apparentés

Mécanisme d'action de l'héparine



■ Héparine :

- Activité anticoagulante liée à une structure qui se fixe avec une haute affinité sur l'**Anti-thrombine III (AT III)**
 - L'effet anticoagulant est indirect et lié à un changement conformationnel de l'ATIII
 - Qui accélère sa **capacité d'inactivation** de **la thrombine (IIa)**, du **facteur Xa** et d'autres facteurs de la coagulation
- Une structure responsable de la fixation à l'AT III : structure pentasaccharidique.

Les héparines : HNF et HBPM

Anticoagulant agissant par le biais de l'antithrombine :
Accélération X 1000 effet de l'antithrombine (AC naturelle)

Action immédiate : ttt de référence en urgence

Origine : Animale

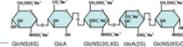
Mélange de polysaccharides de longueurs différentes

HNF : PM moyen = 15 000 daltons (5000-30000)

HBPM : PM moyen = 5 000 daltons (2000-10000)

Activité varie en fonction de la longueur de la chaîne

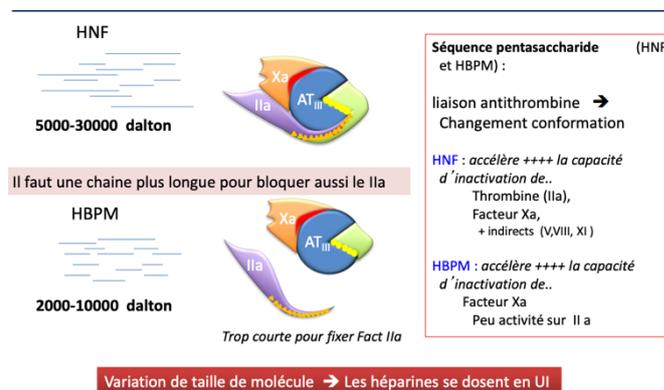
Polysaccharide minimal : 5 sucres



HNF : héparines non fractionnées HBPM : héparines de bas poids moléculaire

Les héparines HNF et HBPM ont donc un mécanisme d'action indirect. Elles potentialisent l'effet de l'Anti-thrombine. L'action anticoagulante est immédiate, c'est donc **le TTT de référence en urgence** lorsqu'il faut limiter l'extension d'un thrombus, ou désobstruer un vaisseau.

Différences entre HNF et HBPM



Variation de taille de molécule → Les héparines se dosent en UI

Points communs entre HNF et HBPM : même action, présence d'une séquence pentasaccharidique qui permet la liaison de l'Anti-thrombine.

Différences entre HNF et HBPM : HNF ont des chaînes plus longues, ce qui permet d'obtenir un effet anti 2a alors que les HBPM ont des chaînes trop courtes qui ne permettent pas de fixer le facteur 2a (effet ATC surtout obtenue par inhibition du Xa).

<p>Héparine non fractionnée</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Demi-vie</u> : très courte, de 30 min ■ <u>Administration</u> : pas de forme orale <ul style="list-style-type: none"> - Forme sodique, perf IV, héparine - Forme calcique, SC, Calciparine <p>JAMAIS EN IM (RISQUE HÉMATOME ++)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Adaptation posologique</u> : TCA optimal : 2 à 3 fois le témoin (à +2h pour l'héparine et +6h pour la calciparine) ■ <u>Élimination</u> : rapide Par cellules endothéliales ++ (saturable) + rein (lent) Pas d'accumulation en cas d'IR ■ <u>Héparine non fractionnée</u> : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Schéma posologique standard</u> : IV continu en seringue, 300 à 500 UI/kg/J - <u>Dose de charge</u> : 50 à 80 UI/kg, obtention d'une anticoagulation immédiate - <u>Adaptation posologique</u> par paliers (2000 à 4000 UI/J) selon le contrôle du TCA, 2 à 3 fois le témoin 															
<p>HBPM</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Demi-vie</u> : + long (4h) ■ <u>Administration</u> : voie sous cutané, 1 à 2 fois par J ■ Pas dosage d'héparine dans le sang ■ Pas de nécessité de contrôle d'anticoagulation ■ <u>Élimination par voie rénale</u> : adapter posologie selon la fonction rénale ++ ; en particulier chez le sujet âgé <table border="1" data-bbox="683 1146 1272 1487" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>HBPM</th> <th>PM moyen</th> <th>AntiXa/Antilla</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enoxaparine (Lovenox*)</td> <td>4800</td> <td>3,3</td> </tr> <tr> <td>Nadroparine (Fraxiparine/Fraxodi*)</td> <td>4500</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Daltéparine (Fragmine*)</td> <td>5000</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Tinzaparine (Innohep*)</td> <td>4500</td> <td>1,8</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Héparine de bas poids moléculaire</u> : Schémas posologiques selon le contexte : → Doses prophylactiques : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention de la maladie veineuse thromboembolique - Posologie selon l'HBPM utilisée - 1 injection / jour d'une dose fixe - Ex : Enoxaparine 4000 UI/ J ■ <u>Doses curatives</u> : <ul style="list-style-type: none"> - SCA ou traitement d'une MTEV avérée - Posologie selon l'HBPM utilisée, adaptée au poids - Rythme d'administration selon l'HBPM <p>>>> 2 injections / jour → ex : enoxaparine (100 UI/ kg x2 par jour) >>> 1 injection par jour → ex : Tinzaparine (175 UI / kg / jour)</p>	HBPM	PM moyen	AntiXa/Antilla	Enoxaparine (Lovenox*)	4800	3,3	Nadroparine (Fraxiparine/Fraxodi*)	4500	3	Daltéparine (Fragmine*)	5000	2	Tinzaparine (Innohep*)	4500	1,8
HBPM	PM moyen	AntiXa/Antilla														
Enoxaparine (Lovenox*)	4800	3,3														
Nadroparine (Fraxiparine/Fraxodi*)	4500	3														
Daltéparine (Fragmine*)	5000	2														
Tinzaparine (Innohep*)	4500	1,8														

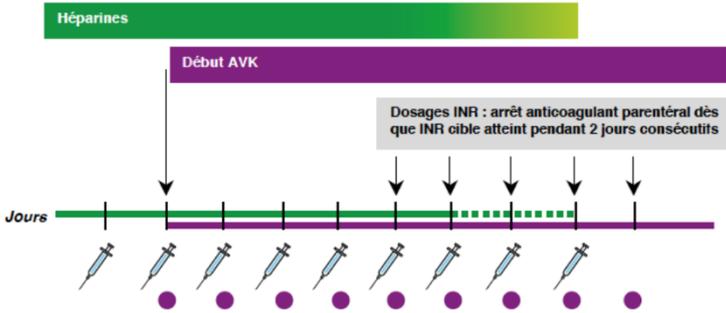
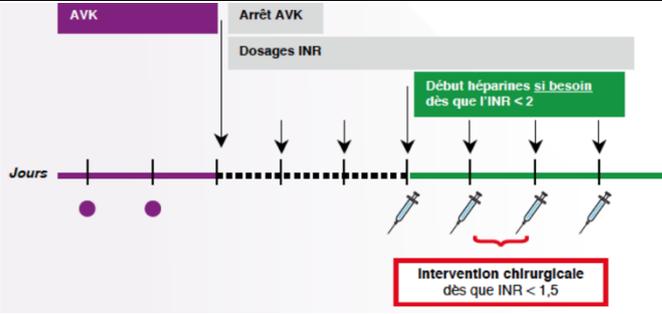
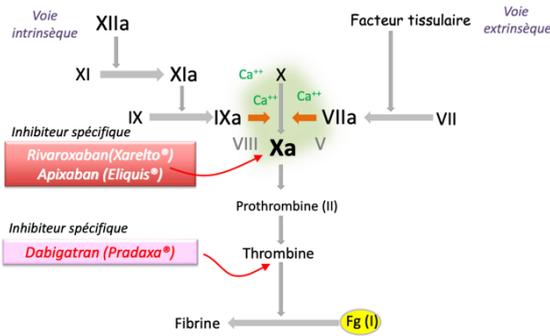
HBPM et fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> ■ À doses prophylactiques : précaution d'emploi en cas d'IR sévère (CLCR < 30 ml/min) ■ À doses curatives : <ul style="list-style-type: none"> - Précaution d'emploi en cas d'IR modérée (30 ml/min < ClCr < 60 ml/min) - CI en cas d'IR sévère (CLCR < 30 ml/min) → HNF
Indications thérapeutiques de l'héparine	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention et TTT des thromboses veineuses et embolies pulmonaires → Prévention primaire et secondaire (HBPM) - Cardiopathies emboligènes - A la phase aiguë d'événements coronariens : angor instable, IDM - TTT des embolies artérielles périphériques - Chirurgie vasculaire - Circulation extracorporelle
Effets indésirables de HNF et HBPM	<ul style="list-style-type: none"> - Accidents hémorragiques +++ : (fréquent 1-5%, moindre avec HBPM) >>> Le risque augmente avec la dose surtout si lésions ou associations avec autres inhibiteurs de l'hémostase >>> Attention à l'IR : risque augmente si dose non réduite <li style="text-align: center;">IR sévère est une CI aux HBPM à doses curatives ANTIDOTE : SULFATE DE PROTAMINE - Thrombopénie : (fréquent 1-3%, moindre avec HBPM) >>> Par lyse (type I, non grave et souvent immédiate) >>> Immuno-allergique +++ (J5-J21 HNF et > J30 HBPM) ; si manifeste par des thromboses sous TTT + thrombopénie <li style="padding-left: 20px;">→ Surveillance des plaquettes 2x/ semaine <li style="padding-left: 20px;">→ Intérêt des TTT brefs (relai rapide avec AVK) <li style="padding-left: 20px;">→ Relai par danaparoiide ou hirudine - Ostéoporose : interaction avec métabolisme osseux si TTT longue durée - Nécrose cutanée imposant l'arrêt immédiat du TTT
Héparines : contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Saignement actif ou récent extériorisé ou non - Intervention neurochir ou OPH récente (< 3 semaines) - AVC hémorragique récente < 1 mois - Thrombopénie induite par l'héparine (type 2) - Allergie à l'héparine - Troubles de l'hémostase constitutionnel (hémophilie...) - IR sévère : CI aux HBPM à dose curative, (précaution d'emploi aux doses préventives)

<p>Autres anticoagulants injectables</p>	<div style="text-align: center; background-color: #003366; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">Autres anticoagulants injectables</div>
<p>Autres anticoagulants injectables</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux (Arixtra*) <ul style="list-style-type: none"> – Pentasaccharide de synthèse – Fixation spécifique à l' ATIII – Activité anti-Xa exclusive – Par voie sous-cutanée – Pas de thrombopénie – CI si I. rénale • Danaparoidé (Orgaran*) <ul style="list-style-type: none"> – Héparinoïde d' origine animale – Activité anti-Xa préférentielle – Utilisé en remplacement de l'héparine en cas de T.I.H de type 2 • Antithrombine (Aclotine*) <ul style="list-style-type: none"> – Antithrombine humaine – En cas de déficits constitutionnels ou acquis sévères en antithrombine • Bivalirudine (Angiox*) <ul style="list-style-type: none"> – Inhibiteur direct de la thrombine – Infarctus avec Angioplastie coronaire • Argatroban (Arganova*) <ul style="list-style-type: none"> – Inhibiteur direct de la thrombine – Par voie parentérale – Utilisé en remplacement de l'héparine en cas de T.I.H de type 2
LES ANTIVITAMINES K	
<p>Historique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>1920</u> : en Amérique du Nord, les vaches meurent d'hémorragies après avoir brouté du mélilot gâté - <u>1948</u> : Commercialisation de la warfarine comme raticide - <u>1954</u> : 1^{er} utilisation clinique
<p>Pharmacodynamie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vitamine K : cofacteur d'une enzyme (carboxylase) hépatique qui active... - 4 facteurs (II, VII, IX, X) de coagulation - Et 2 inhibiteurs, PN C et S, anticoagulants <p>→ Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K → Ils agissent en bloquant la synthèse des protéases pro-coagulantes VitK dépendantes</p>

<p>Mécanisme d'action</p>	
<p>Pharmacodynamie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les AVK inhibent l'activation des précurseurs de : <ul style="list-style-type: none"> - 4 facteurs de coagulation II, VII, IX, X - De 2 facteurs anticoagulants : PN C et S ■ Pour que cet effet s'installe, il faut attendre que les facteurs coagulants antérieurs disparaissent, ce qui prend du temps (5x leur demi-vie) <p>→ EFFET ANTICOAGULANT LENT → TRÈS SOUVENT DONNÉ EN RELAIS D'UN HÉPARINIQUE</p> <p> prot C $T_{1/2}$ 6-8h prot S $T_{1/2}$ 42h Prothrombine $T_{1/2}$ 3-4J Stuart $T_{1/2}$ 2-3j proconvertine $T_{1/2}$ 4-6h fact IX $T_{1/2}$ 24h </p>
<p>Les AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les médicaments disponibles : <ul style="list-style-type: none"> - Warfarine = Coumadine - Acenocoumarol = Sintrom - Fluindione = Previscan <p>Il n'y en a pas d'autre en France. Il n'y a pas de générique d'AVK</p>
<p>Indications des AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique - Traitement de la maladie veineuse thromboembolique - Prévention des complications cardio-emboliques en cas de cardiopathie emboligène (prothèse valvulaire mécanique +++) - Prévention des événements thromboemboliques de la FA

<p>Contrôle de l'hémostase</p>	<p>TP Taux de prothrombine Temps de Quick malade/témoin</p> <p>Tube citraté (rapport 1:9) Mélanger SANS SECOUER</p> <p>+ au labo Thromboplastine Ca</p> <p>II prothrombine IIa thrombine (prothrombine activée) Fact. synthétisés par le foie (Vit K dépendants) comme aussi la Prot C</p>								
<p>Contrôle de l'efficacité des AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de posologie standard, une posologie de début de traitement - Puis surveillance hémostase et adaptation posologique <p>Posologie strictement individuelle réglée par l' INR</p> $INR = \left[\frac{TQ \text{ malade}}{TQ \text{ témoin}} \right]^{ISI} \quad \text{International Normalized Ratio (INR)}$ <p>Temps de Quick (TQ) évalue les facteurs II, V, VII, X les facteurs vitK-dépendants sont les facteurs II, VII, IX, X, prot C</p> <p>→ L' INR est un contrôle imparfait de l' effet des anti-vitK, mais c' est le meilleur</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR 2 - 3 • INR 3 - 4,5 si prothèse valvulaire mécanique mitrale; ou embolies récidivantes; ou fibrillation auriculaire <ul style="list-style-type: none"> - <u>Initiation de traitement</u> : INR à 48-72h après la première dose puis tous les 2 à 4J - <u>TTT chronique</u> : INR tous les 15J ou mois minimum. Ne pas hésiter à contrôler l'INR en cas de maladies intercurrentes 								
<p>Notion de variabilité interindividuelle / intra-individuelle</p>	<p>Selon les patients, on peut avoir des doses très variables pour obtenir un effet anticoagulant. Chez un même patient, l'INR peut également varier.</p>								
<p>Pharmacodynamie AVK</p>	<p>INR < 2 → risque thrombotique INR > 3 → risque d'hémorragie</p> <p>Corrélation INR – risques → Marge thérapeutique étroite</p> <p>thromboses + hémorragies thromboses hémorragies</p>								
<p>Pharmacocinétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Absorption digestive : biodisponibilité 100% ■ Fixation aux protéines plasmatiques (> 99% albumine) ■ Passage de la barrière placentaire (Tératogénicité) ■ Métabolisme hépatique P450s (CYP2C9) <p>importance des polymorphismes CYP2C9 + enzyme qui active la VitK (VKORC1)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AVK</th> <th>demi-vie d' élimination</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acenocoumarol (Sintrom®)</td> <td>→ 10 h</td> </tr> <tr> <td>Fluindione (Previscan®)^{***}</td> <td>→ 30 h</td> </tr> <tr> <td>Warfarine (Coumadine®)</td> <td>→ 40 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>*** élimination hépatique : 65 %, élimination rénale 35%</p>	AVK	demi-vie d' élimination	Acenocoumarol (Sintrom®)	→ 10 h	Fluindione (Previscan®) ^{***}	→ 30 h	Warfarine (Coumadine®)	→ 40 h
AVK	demi-vie d' élimination								
Acenocoumarol (Sintrom®)	→ 10 h								
Fluindione (Previscan®) ^{***}	→ 30 h								
Warfarine (Coumadine®)	→ 40 h								

<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses des AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réduction de l'absorption : cholestyramines ou résines ■ Liaison protéique : hypoprotéinémie, ex : syndrome néphrotique ■ Métabolisme hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - P450 induction : rifampicine, barbiturique, ou millepertuis : risque d'évènement thrombotique - P450 inhibition : Miconazole antifongique : plus de destruction des AVK (compétition) ■ Apport de Vit K : <ul style="list-style-type: none"> - Alimentation riche en vitamine K (choux, céréales...) - ATB réduisent l'apport intestinal de vitamine K ■ Altération des taux de FC : réduction en cas d'hypermétabolisme ex : hyperthyroïdisme 																	
<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses des AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tout médicament interfère potentiellement avec les AVK, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> >>> Les ATB, les antifongiques >>> L'amiodarone (Cordarone) >>> Certains antidépresseurs (Deroxat, Prozac...) >>> L'aspirine à fortes doses <p>En cas d'introduction ou de suppression de tout traitement associé aux AVK : la surveillance rapprochée clinique et biologique est recommandée</p>																	
<p style="text-align: center;">Observance et temps passé dans l'index cible / éducation thérapeutique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causes d'erreur : <ol style="list-style-type: none"> 1- Similitude de « forme » 2- Similitude de nom ■ Éducation thérapeutique et AVK : <p>Il faut donc lui expliquer : le but du TTT, son INR cible, les principes de l'équilibre du TTT, les risques hémorragiques / thrombotiques, les signes annonciateurs de surdosage (hématome, hématurie, hémoptysie, épistaxis, gingivorragies, rectorragies, méléna, hématémèse, malaise inexpliqué, comment reporter chronologiquement ses INR dans son carnet de suivi ; automédication est particulièrement dangereuse, aucun aliment interdit (attention aux aliments riches en vit k : épinards, chou-fleur, brocoli).</p> <p>→ Parmi les personnels soignants les infirmiers ont un rôle majeur à remplir dans le processus éducationnel des patients.</p> 																	
<p style="text-align: center;">Complications hémorragiques des AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentent avec l'intensité du niveau d'anticoagulation ■ 2 contextes favorisant bien identifiés : <ul style="list-style-type: none"> - Interactions médicamenteuses (surdosage soudain lié à la co-médication chez un patient bien équilibré) - Terrain génétiques CYP2C9 et VKORC1 ; surveillance serrée INR ++ 																	
<p style="text-align: center;">Traitement des surdosages ou des complications hémorragiques des AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluer la gravité : saignement actif, surdosage dépisté sur l'INR ■ Évaluer la rapidité requise d'arrêt : élimination rapide ou longue ■ Traiter les complications : traitement d'un choc, transfusions ■ 3 leviers : arrêt des AVK, administration de vitamine K per os ou IV, administration directe des facteurs de coagulation PPSB 																	
<p style="text-align: center;">Recommandation en cas de surdosage en AVK</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">INR mesuré</th> <th colspan="2">Mesures correctrices</th> </tr> <tr> <th>INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)</th> <th>INR cible > 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INR < 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ pas de saut de prise ▶ pas d'apport de vitamine K </td> <td></td> </tr> <tr> <td>4 ≤ INR < 6</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ saut d'une prise ▶ pas d'apport de vitamine K </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ pas de saut de prise ▶ pas d'apport de vitamine K </td> </tr> <tr> <td>6 ≤ INR < 10</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ saut d'une prise ▶ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) </td> </tr> <tr> <td>INR ≥ 10</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé </td> </tr> </tbody> </table>	INR mesuré	Mesures correctrices		INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible > 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)	INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ pas de saut de prise ▶ pas d'apport de vitamine K 		4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ saut d'une prise ▶ pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ pas de saut de prise ▶ pas d'apport de vitamine K 	6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ saut d'une prise ▶ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé
INR mesuré	Mesures correctrices																	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible > 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)																
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ pas de saut de prise ▶ pas d'apport de vitamine K 																	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ saut d'une prise ▶ pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ pas de saut de prise ▶ pas d'apport de vitamine K 																
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ saut d'une prise ▶ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 																
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé 																

<p>AVK : contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion hémorragique active ou potentielle ++ - Hypersensibilité connue à un des produits - IC hépatique sévère - Impossibilité de surveillance du traitement - Grossesse (1^{er} et 3^e trimestre) - Association à : l'aspirine à forte dose (>1g/prise ou 3g/J), au miconazole (même sous forme de gel), à la phénylbutazone (AINS) et au millepertuis
<p>Grossesse et AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Effet tératogène des AVK : contre-indication au 1^{er} trimestre ■ Augmentation du risque hémorragique dans la période de délivrance (CI relative au 3^e trimestre) ■ Doute sur augmentation du risque hémorragique du fœtus au 2^e trimestre ■ Triade: 1^{er} HNF / 2^e AVK / 3^e HBPM ■ Allaitement : passage dans le lait maternel / supplémentation en Vit K1 de l'enfant
<p>Relais Héparine - AVK</p>	 <p>Pour le relais entre héparine (vérifiée avec TCA) et les antivitamine K. On donne les 2 médicaments à la fois jusqu'à atteindre l'INR cible 2 jours consécutifs. Ensuite et ensuite seulement on arrête l'héparine.</p>
<p>Relais AVK – Héparine</p>	 <p>Pour le relais AVK et Héparine (chirurgie programmée par ex). On arrête les AVK et on mesure l'INR. On peut débuter l'héparine si INR < 2. On peut faire l'intervention chirurgicale si INR < 1,5.</p>
<p>AOD Inhibiteurs de facteurs de coagulation</p>	

AOD	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au moins trois avantages majeurs sur les AVK : - Rapidité d'action (≈2h après la première prise) : ces médicaments ciblent spécifiquement un facteur de coagulation sans nécessiter une diminution de sa synthèse - Réversibilité de l'effet : <ul style="list-style-type: none"> >>> Disparition de l'effet selon la demi-vie d'élimination de l'AOD utilisé >>> Généralement 48h-60h après arrêt - Pas de surveillance systématique : Niveau plus stable et plus prédictible de l'anticoagulation avec une dose donnée
------------	---

AOD : caractéristiques	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="color: red;">Rivaroxaban</th> <th style="color: red;">Apixaban</th> <th style="color: red;">Dabigatran</th> <th style="color: red;">AVK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cible</td> <td>Facteur Xa</td> <td>Facteur Xa</td> <td>Facteur IIa</td> <td>Facteurs vit-K dép.</td> </tr> <tr> <td>Administration</td> <td>Orale 1 prise/jour</td> <td>Orale 2 prises/jour</td> <td>Orale 2 prises /jour</td> <td>Orale</td> </tr> <tr> <td>Apparition de l'effet</td> <td>2-4h</td> <td>1-3h</td> <td>0.5-2h</td> <td>3j / plusieurs jours</td> </tr> <tr> <td>Élimination</td> <td>Rénale (66%)</td> <td>Rénale (25%)</td> <td>Rénale (>85%)</td> <td>Hépatique</td> </tr> <tr> <td>Interaction avec la nourriture</td> <td>Oui (prise avec les repas)</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Oui (apport vit. K)</td> </tr> <tr> <td>Interactions avec la P-Glycoprotéine</td> <td>Oui</td> <td>Oui</td> <td>Oui</td> <td>Non</td> </tr> <tr> <td>Antidote spécifique</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Oui</td> </tr> </tbody> </table>		Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	AVK	Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur IIa	Facteurs vit-K dép.	Administration	Orale 1 prise/jour	Orale 2 prises/jour	Orale 2 prises /jour	Orale	Apparition de l'effet	2-4h	1-3h	0.5-2h	3j / plusieurs jours	Élimination	Rénale (66%)	Rénale (25%)	Rénale (>85%)	Hépatique	Interaction avec la nourriture	Oui (prise avec les repas)	Non	Non	Oui (apport vit. K)	Interactions avec la P-Glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Non	Antidote spécifique	Non	Non	Non	Oui
	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	AVK																																					
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur IIa	Facteurs vit-K dép.																																					
Administration	Orale 1 prise/jour	Orale 2 prises/jour	Orale 2 prises /jour	Orale																																					
Apparition de l'effet	2-4h	1-3h	0.5-2h	3j / plusieurs jours																																					
Élimination	Rénale (66%)	Rénale (25%)	Rénale (>85%)	Hépatique																																					
Interaction avec la nourriture	Oui (prise avec les repas)	Non	Non	Oui (apport vit. K)																																					
Interactions avec la P-Glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Non																																					
Antidote spécifique	Non	Non	Non	Oui																																					

AOD et IR	<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluation systématique de la fonction rénale, par le calcul de la clairance de la créatinine (CICr) selon la méthode de Cockcroft-Gault, avant la mise en route du traitement ■ Réévaluation régulière systématique et en cas de détérioration avérée ou suspectée (hypovolémie, déshydratation...)
------------------	--

Populations particulières	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban		
	EVEV	FR	EVEV	FR	TUP/EP	EVEV	FR	
Insuffisance rénale CICr (Cockcroft) en mL/min	CICr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < CICr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ J21 si besoin	Prudence	Prudence ↘ posologie
	30 < CICr < 50	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin		Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie > J21 si besoin		
	Créatinine ≥ 133 µM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg							Prudence ↘ posologie

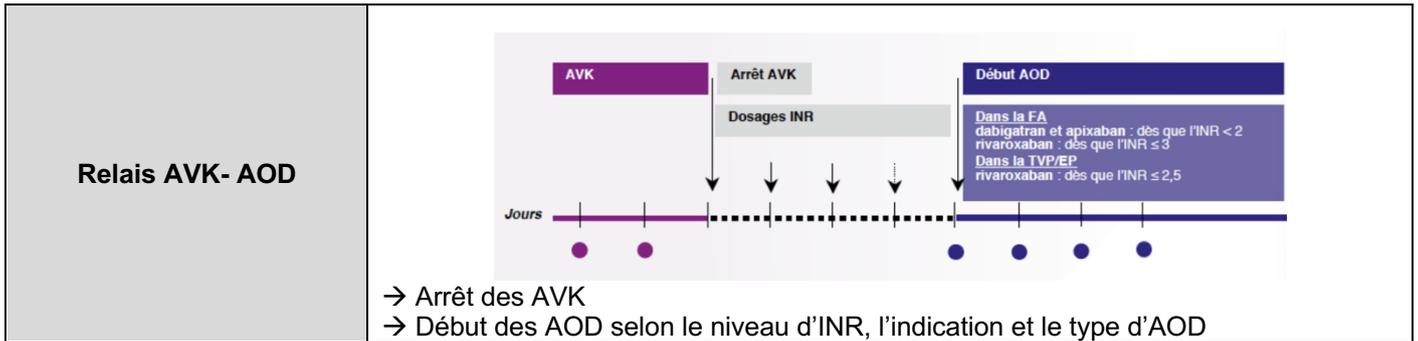
AOD et P-glycoprotéine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Intervention des transporteurs dans des étapes pharmacocinétiques clés : absorption, distribution, élimination
-------------------------------	--

AOD et P-Glycoprotéine	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Inhibiteurs de la P_gP → Risque de surdosage :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone / Dronédarone - Quinidine - Vérapamil - Clarythromycine - Anti-VIH : inhibiteurs de protéase - Kétoconazole / Itraconazole - IMNS : ciclosporine / Tacrolimus ■ <u>Inducteurs de la P_gP → Risque de sous-dosage :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazépine - Phénytoïne - Rifampicine - Millepertuis <p><u>NB :</u> Beaucoup moins d'interactions que les AVK, mais quelques-unes à connaître</p>
-------------------------------	--

Prévention de la MTEV en chir ortho	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">DCI</th> <th style="width: 25%;">Dabigatran exilate</th> <th style="width: 25%;">Rivaroxaban</th> <th style="width: 35%;">Apixaban</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nom Commercial</td> <td> </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Posologie usuelle</td> <td>220 mg/j en 1 seule prise</td> <td>10 mg/j en 1 seule prise</td> <td>5 mg/j en 2 prises (soit 2,5 mg x 2 /j)</td> </tr> <tr> <td>Critères d'adaptation posologique</td> <td>150 mg / jour en 1 seule prise (soit 2 x 75 mg) : - IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) - traitement concomitant par vérapamil, amiodarone, quinidine - âge ≥ 75 ans 75 mg / jour en une prise : - IR modérée + traitement concomitant par vérapami soit 2 x 110 mg)</td> <td>Aucun</td> <td>Aucun</td> </tr> </tbody> </table>	DCI	Dabigatran exilate	Rivaroxaban	Apixaban	Nom Commercial				Posologie usuelle	220 mg/j en 1 seule prise	10 mg/j en 1 seule prise	5 mg/j en 2 prises (soit 2,5 mg x 2 /j)	Critères d'adaptation posologique	150 mg / jour en 1 seule prise (soit 2 x 75 mg) : - IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) - traitement concomitant par vérapamil, amiodarone, quinidine - âge ≥ 75 ans 75 mg / jour en une prise : - IR modérée + traitement concomitant par vérapami soit 2 x 110 mg)	Aucun	Aucun
DCI	Dabigatran exilate	Rivaroxaban	Apixaban														
Nom Commercial																	
Posologie usuelle	220 mg/j en 1 seule prise	10 mg/j en 1 seule prise	5 mg/j en 2 prises (soit 2,5 mg x 2 /j)														
Critères d'adaptation posologique	150 mg / jour en 1 seule prise (soit 2 x 75 mg) : - IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) - traitement concomitant par vérapamil, amiodarone, quinidine - âge ≥ 75 ans 75 mg / jour en une prise : - IR modérée + traitement concomitant par vérapami soit 2 x 110 mg)	Aucun	Aucun														

FA non valvulaire	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">DCI</th> <th style="width: 25%;">Dabigatran exilate</th> <th style="width: 25%;">Rivaroxaban</th> <th style="width: 35%;">Apixaban</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nom Commercial</td> <td> </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Posologie usuelle</td> <td>300 mg/j (150 mg x 2/j)</td> <td>20 mg/j</td> <td>10 mg/j (5mg x 2/j)</td> </tr> <tr> <td>Critères d'adaptation posologique</td> <td>220 mg/j (soit 110 mg x 2/j) : *âge ≥ 80 ans *traitement concomitant par vérapamil Diminution de dose choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et de saignement, pour les groupes de patients suivants : *âge de 75 à 80 ans *IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) *gastrite, œsophagite ou RGO *autres patients présentant un risque augmenté de saignement Pas d'ajustement si : *poids *IR légère *traitement concomitant par amiodarone ou quinidine</td> <td>15 mg/j en 1 seule prise : *IR à sévère (ClCr 15-49 ml/min) Pas d'ajustement si : *personnes âgées *poids *IR légère</td> <td>5 mg/j (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : *âge ≥ 80 ans *poids ≤ 60 kg *créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) *IR sévère (ClCr: 15- 29 *ml/min) Pas ajustement si : *IR légère et modérée *insuffisance hépatique légère ou modérée *poids *personnes âgées</td> </tr> </tbody> </table>	DCI	Dabigatran exilate	Rivaroxaban	Apixaban	Nom Commercial				Posologie usuelle	300 mg/j (150 mg x 2/j)	20 mg/j	10 mg/j (5mg x 2/j)	Critères d'adaptation posologique	220 mg/j (soit 110 mg x 2/j) : *âge ≥ 80 ans *traitement concomitant par vérapamil Diminution de dose choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et de saignement, pour les groupes de patients suivants : *âge de 75 à 80 ans *IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) *gastrite, œsophagite ou RGO *autres patients présentant un risque augmenté de saignement Pas d'ajustement si : *poids *IR légère *traitement concomitant par amiodarone ou quinidine	15 mg/j en 1 seule prise : *IR à sévère (ClCr 15-49 ml/min) Pas d'ajustement si : *personnes âgées *poids *IR légère	5 mg/j (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : *âge ≥ 80 ans *poids ≤ 60 kg *créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) *IR sévère (ClCr: 15- 29 *ml/min) Pas ajustement si : *IR légère et modérée *insuffisance hépatique légère ou modérée *poids *personnes âgées
DCI	Dabigatran exilate	Rivaroxaban	Apixaban														
Nom Commercial																	
Posologie usuelle	300 mg/j (150 mg x 2/j)	20 mg/j	10 mg/j (5mg x 2/j)														
Critères d'adaptation posologique	220 mg/j (soit 110 mg x 2/j) : *âge ≥ 80 ans *traitement concomitant par vérapamil Diminution de dose choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et de saignement, pour les groupes de patients suivants : *âge de 75 à 80 ans *IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) *gastrite, œsophagite ou RGO *autres patients présentant un risque augmenté de saignement Pas d'ajustement si : *poids *IR légère *traitement concomitant par amiodarone ou quinidine	15 mg/j en 1 seule prise : *IR à sévère (ClCr 15-49 ml/min) Pas d'ajustement si : *personnes âgées *poids *IR légère	5 mg/j (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : *âge ≥ 80 ans *poids ≤ 60 kg *créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) *IR sévère (ClCr: 15- 29 *ml/min) Pas ajustement si : *IR légère et modérée *insuffisance hépatique légère ou modérée *poids *personnes âgées														

TTT des TVP/ EP	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">DCI</th> <th style="width: 25%;">Dabigatran exilate</th> <th style="width: 25%;">Rivaroxaban</th> <th style="width: 35%;">Apixaban</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nom Commercial</td> <td> </td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Posologie usuelle</td> <td>300 mg/j (150 mg x 2/j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</td> <td>30 mg/j (soit 15 mg x2/j) pendant 3 semaines puis 20 mg/j en 1 seule prise</td> <td>20 mg/j (soit 10 mgx2/j) pendant 7 jours puis 10 mg/j (soit 5 mg x 2/j) Prévention de la récurrence de TVP / EP : 5 mg/j (soit 2,5 mg x 2/j) après 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant.</td> </tr> </tbody> </table>	DCI	Dabigatran exilate	Rivaroxaban	Apixaban	Nom Commercial				Posologie usuelle	300 mg/j (150 mg x 2/j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.	30 mg/j (soit 15 mg x2/j) pendant 3 semaines puis 20 mg/j en 1 seule prise	20 mg/j (soit 10 mgx2/j) pendant 7 jours puis 10 mg/j (soit 5 mg x 2/j) Prévention de la récurrence de TVP / EP : 5 mg/j (soit 2,5 mg x 2/j) après 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant.
DCI	Dabigatran exilate	Rivaroxaban	Apixaban										
Nom Commercial													
Posologie usuelle	300 mg/j (150 mg x 2/j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.	30 mg/j (soit 15 mg x2/j) pendant 3 semaines puis 20 mg/j en 1 seule prise	20 mg/j (soit 10 mgx2/j) pendant 7 jours puis 10 mg/j (soit 5 mg x 2/j) Prévention de la récurrence de TVP / EP : 5 mg/j (soit 2,5 mg x 2/j) après 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant.										



Partie 3 : Fibrinolytiques

<p>Physiologie de la fibrinolyse (1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Processus physiologique permettant d'éliminer le clou hémostatique formé de fibrine et de tous les dépôts fibrineux qui peuvent se former dans l'organisme quelle que soit leur localisation - Limite l'extension du thrombus - Permet la reperméabilisation du vaisseau ■ Cascade enzymatique ■ Système d'activateurs et d'inhibiteurs ■ Enzyme clé de la fibrinolyse : La plasmine (sérine-protéase) - Plasminogène= Précurseur inactif - Synthèse hépatique - Conversion en plasmine sous l'effet d'activateurs - Haute affinité pour la fibrine - Intégrée dans le caillot de fibrine lors de sa formation
<p>Physiologie de la fibrinolyse (2)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Activateurs du plasminogène</p> <p>Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - sécrété par les cellules endothéliales - action potentialisée par la présence de fibrine <p>Pro-urokinase</p> <ul style="list-style-type: none"> - synthétisée par le rein - activée en urokinase </div>
<p>Physiologie de la fibrinolyse (3)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Activateurs du plasminogène</p> <p>Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - sécrété par les cellules endothéliales - action potentialisée par la présence de fibrine <p>Pro-urokinase</p> <ul style="list-style-type: none"> - synthétisée par le rein - activée en urokinase </div>

<p>Les fibrinolytiques : définition</p>	<p>Les fibrinolytiques (ou thrombolitiques) agissent directement ou indirectement sur le plasminogène pour le transformer en plasmine, la plasmine, dégradant à son tour la fibrine, constituant fondamental du thrombus.</p> <table border="1" data-bbox="563 300 1393 551"> <thead> <tr> <th>Médicament</th> <th>Origine</th> <th>Demi-vie d'élimination</th> <th>voie d'administration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Streptokinase</td> <td>naturelle</td> <td>80 minutes</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>Urokinase</td> <td>naturelle</td> <td>2 minutes</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>Dérivés du tPA Alteplase Rétéplase Tenecteplase</td> <td>synthétique</td> <td>4 à 5 minutes 5h30 1 à 3 h</td> <td>IV</td> </tr> </tbody> </table>	Médicament	Origine	Demi-vie d'élimination	voie d'administration	Streptokinase	naturelle	80 minutes	IV	Urokinase	naturelle	2 minutes	IV	Dérivés du tPA Alteplase Rétéplase Tenecteplase	synthétique	4 à 5 minutes 5h30 1 à 3 h	IV
Médicament	Origine	Demi-vie d'élimination	voie d'administration														
Streptokinase	naturelle	80 minutes	IV														
Urokinase	naturelle	2 minutes	IV														
Dérivés du tPA Alteplase Rétéplase Tenecteplase	synthétique	4 à 5 minutes 5h30 1 à 3 h	IV														
<p>Les fibrinolytiques : mécanismes d'action</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ La streptokinase (produite à partir du streptocoque bêta-hémolytique) et ses dérivés : forment un complexe avec le plasminogène → activation de la plasmine → fibrinogénolyse. ■ L'urokinase : transforme directement le plasminogène en plasmine active ■ Les dérivés de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : miment l'action du t-PA qui est responsable d'un clivage protéolytique nécessaire à la transformation du plasminogène en plasmine. <ul style="list-style-type: none"> - Alteplase (rt-PA), - Reteplase (r-PA) - Tenecteplase (TNK-PA) 																
<p>Les fibrinolytiques: Pharmacocinétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Administration par voie intraveineuse ou intra-artérielle par bolus suivi d'une perfusion continue (selon l'indication) ■ ½ vie courte = quelques minutes → IV continue sauf pour : <ul style="list-style-type: none"> - Rétéplase → 2 bolus - Ténecteplase → 1 bolus adapté au poids ■ Associés au traitement anti-coagulant (type héparine) 																
<p>Les fibrinolytiques : indications</p>	<p>L'objectif thérapeutique est la désobstruction d'un vaisseau et la reperfusion des tissus. Les fibrinolytiques sont utilisés uniquement en cas de pathologies athéro-thrombotiques ou thromboemboliques engageant le pronostic vital :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SCA ST+ à la phase aiguë (< 12h sauf si angioplastie <45 min) - AVC ischémique à la phase aiguë (<3h) - EP avec instabilité hémodynamique - Restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé 																
<p>Les fibrinolytiques : contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement concomitant par AVK ou AOD - Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse évolutive ou récente - Antécédents d'AVC, de lésion sévère du SNC - Rétinopathie hémorragique - Chirurgie majeure < 3 mois - Traumatisme sévère récent (< 10 jours) ou ponction récente d'un vaisseau non compressible - Hypertension sévère non contrôlée - Lésion organique susceptible de saigner - Néoplasie présentant un risque hémorragique 																

<p>Les fibrinolytiques : effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie (saignement au point d'injection) environ 10% des cas - Hémorragie digestive : 1% à 10% des cas - Hémorragie profonde : 0,7% des cas ■ Avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intracérébrale (4/1000) <ul style="list-style-type: none"> - PAS > 160 mmHg - Sujet Agé ■ Allergie avec la Streptokinase → pas de ré-administration
<p>Conduite à tenir devant une hémorragie sous fibrinolytiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arrêt des anticoagulants associés → Héparine ■ Si accessible → Compression ■ Recours aux anti-fibrinolytiques <ul style="list-style-type: none"> - Miment les inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse (PAI-1) - Acide tranexamique (Exacyl) ■ Corriger le taux de fibrinogène ■ Prévoir soutien transfusionnel

MUR DES MOYENS MNÉMOTECHNIQUES

Bon pour les moyens mnémos, ça vaut ce que ça vaut (si vous avez un cerveau aussi perché que le mien, ça devrait vous aider...)

PS1 : Antiviraux

Antiherpesviridae :

« Ganciclovir » : spectre = tous les herpesvirus, parce que les gens (« GANciclovir ») c'est un « peu tout le monde », donc c'est TOUS les herpèsvirus. Pour les effets indésirables :

(Di)Ganciclovir → digestif parce que si vous ajoutez « di » devant ça fait dig comme digestif ; « ganciclovir » commence par « gan » comme gencive et les gencives c'est rouge comme le sang donc Myélotoxicité (bon pour la toxicité neuro je n'ai pas d'idée, si ce n'est le « n » dans le mot qui commence par la même lettre que neuro).

« Cidofovir » : pour les effets indésirables → cidofovir, si vous regardez bien, ça vous fait comme 2 yeux donc Oculotoxicité. Ensuite « cid » fait penser au cidre, le cidre c'est acide (non en vrai je n'en ai aucune idée), mais bref, si c'est acide ça défonce les reins donc Néphrotoxicité. L'inverse d'acide c'est basique ou NEUtre → neutropénie. Enfin, « cidofovir » commence par un « c » comme cutanée.

« Foscarnet » : le spectre c'est tous les herpesvirus car le « FORscarnet » est fort donc il peut cibler tous les herpesvirus. Mais en fait il est tellement fort, qu'il fait baisser pleins d'ions dans l'organisme → donc hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphorémie. Dites-vous que cette baisse d'ions défonce les reins donc IR. Ensuite, la fin du mot de « foscarnet » c'est « carnet » qui fait penser à « carne » viande en espagnol. La viande ça rapporte du fer → toxicité hématologique. (Je n'ai pas d'idée pour les 2 derniers effets indésirables).

Antirétroviraux :

INTI : « Zizou ABAt LA TEte ENTIère »

Zizou → zidovudine

ABAt → aba~~c~~cavir

LA → lamivudine

TEte → Ténofovir

Entière → emtriciabine

Effets indésirables INTI : « ALINE Aci SEMIMY » (que vous lisez « Aline Ah si c'est mimi »).

A : asthénie

LI : lipoatrophie

NE : neuropathies périphériques

A : acidose lactique

SE : hyperSEnsibilité

MI : mitochondriale (toxicité)

MY : myalgies

PS1 : Antifongiques

Effets indésirables de l'amphotéricine B : Il est long ce mot dis donc, et si on l'écrivait à l'envers ?

« **BENICIRÉTOHPMA** »

IR : insuffisance rénale

OH : alcool défonce le foie → perturbations du bilan hépatique (surveillance du bilan hépatique)

A : anémie

MA : hypomagnésémie, hypokaliémie

Dernière chose on le perfuse lentement parce que justement il est « long ce mot »

BEN : pensez au chips **BEN**enuts, c'est gras les chips hein → donc meilleure tolérance des formes lipidiques

Spectre le plus large → Spectre le plus étroit : retenir « FIV »

Fluconazole < Itraconazole < Voriconazole < Posaconazole

Effets indésirables VOricOnazole : OculOtoxicité / toxicité neurOIologique / phOtotoxicité

Effets indésirables ItraCONazole : Alors lui c'est le CONArD de la bande, il brise **des cœurs** ce chien de la casse → **toxicité cardiaque** (histoire de pas le confondre avec les autres « conazole ». Dans son nom y'a « tr » comme tromper, et je vous ai dit qu'il brise des cœurs.).

Interaction hématotoxiques entre Ampho B / Zidovudine ou 5-Flucytosine / Zidovudine : alors comment s'en souvenir ? C'est le retour de zizou mdr : « Zizou on l'aime » n'est-ce pas, prononcez la phrase, ça vous donne « Hem » comme hématotoxique et « zizou » comme zidovudine. Et en vrai « zizou on l'aime parce que son jeu est fluide au foot » FLUide comme flucytosine.

PS1 : Antiparasitaires

Chloroquine : Le début du mot « chlore » ressemble à « color » ou couleur parce que la chloroquine se fixe dans les tissus contenant de la mélanine. L'un de ces effets indésirables sera donc au niveau de la peau → toxidermie, prurit, dépigmentation cheveux. 2 « o » dans le nom pour vous rappeler les yeux → dommages rétiens, vision floue...

PS2 : Anti-inflammatoires

Effets secondaires des corticoïdes : "CORTICOÏDES"

C : Cardio-vasculaire

O : Ostéoporose

R : Rétention hydrosodée (HTA + hypokaliémie)

T : Tube digestif

I : Insomnie

C : Cutané

O : Œdèmes

I : Infections - insuffisance surrénalienne

D : Diabète

E : État maniaque

S : Syndrome de Sevrage

Effets secondaires des morphiniques : "CONSO PRUDente de CONNAR"

Con : Constipation

So : Somnolence

Pru : prurit

D : Dépression respiratoire

CON : Confusion

NA : Nausée

R : Rétention urinaire

(Source mur des mnémos strategieECN)

PS5 : Médicaments métaboliques

Hypolipémiants :

Statines les + fortes = Ato**R**vastatine et Rosu**v**astatine : parce que ato**R** finit par R et Rosu commence par R

Toutes les statines peuvent être utilisées dans l'IR sauf la **PR**vastatine car elle pose **PR**oblème

« FPR » = statines qui donnent le moins de douleurs (Fluva / Prava / Rosuva)

« Simba a tort » = Simva + Atorva = interaction avec CYP 3A4

Effets indésirables des statines : Pensez à la manière dont on produit de l'énergie, il faut du sucre (diabète de type 2) qui provient du TD (troubles digestifs), qui va vers le muscle (toxicité musculaire) ou vers le foie (toxicité hépatique) + arthralgies

Médicaments du diabète :

El metformine : troubles dig car dans le mot « **MET**formine » il y a met comme de la grille

Secrétagogues : libération des vésicules d'insuline car « elles sécrètent ». Les 2 classes sont sulfamides hypoglycémiantes et glynidés car dans le mot « Sécrata**G**ogues » vous avez le S pour sulfamide et le G pour glinides.

PS8 : Anticancéreux

« Hamid est un killer » : Le mot « killer » pour penser à la classe des **alkYL**ants, « hamid » car les alkylants finissent en « -pha/-famide ». « killer » doit aussi vous faire penser à l'effet indésirable → cystite hémorragique, car quand on tue y'a du sang... Dernière chose, les alkylants sont des prodrogues activés par des CYP, (dites-vous que si on tue, on est bizarre, peut-être « sous drogue » → prodrogue) + tuer c'est irréversible, tout comme l'action des alkylants → création de liaisons irréversible avec l'ADN.

Pour l'effet indésirable de l'Anthracycline : si vous tournez les 2 c du mot « Anthracycline » ça vous fait un cœur <3 pour vous rappeler qu'il a une Cardiotoxicité. Les 2 « c » doivent aussi vous faire penser à la toxicité « Cutanée » qui commence aussi par un c.

Pour le 5-FU, penser à l'expression « elle a la main sur le cœur ». Une main comporte 5 doigts comme le 5 du 5-FU, donc le 5-FU donne une Cardiotoxicité.

Pour la bléomycine, ça commence par « blé » et l'effet indésirable est la fibrose pulmonaire, qui commence par « fibre » → le blé est riche en fibres.

Pour les effets indésirables du « cisplatine » : moi « les platines » me font penser à un DJ → donc imaginez un rein qui fait le DJ : ça vous donne tous les effets indésirables : le rein pour la néphropathie, le DJ porte la main à son oreille quand il fait tourner les platines → toxicité cochléaire. Enfin, la musique excite vos neurones → neuropathies.

Pour la comparaison des différents sels de platine :

- Cisplatine = potentiel émétisant +++ car rappelez-vous du moyen mnémo juste au-dessus avec le DJ... Tout ça, ça vous fait penser à une boîte de nuit non ? ET dites-vous que vous avez bien bu en boîte, donc quand vous sortez vous vomissez vos tripes (d'où le potentiel émétisant du cisplatine).
- Carboplatine = hématotoxicité +++ parce que CARBOplatine fait penser au monoxyde de CARBOne. Quand on s'intoxique au CO, ce dernier se fixe à l'hémoglobine on est d'accord, ce qui vous fait penser à → l'hématotoxicité

Pour les VINca-alcaloïdes → POLymérisation, car quand on boit trop de vin, on se met à POiL

PS9 : Antithrombotiques

Inhibiteurs du récepteur P2Y12

Arrêt avant un acte à risque hémorragique :

- Arrêt du ticagrelor trois jours avant (5J dans le cours attention)
- Arrêt du clopidogrel cinq jours avant
- Arrêt du prasugrel sept jours avant (*Source mur des mnémos strategieECN*)

Autres

Médicaments inducteurs enzymatiques

BARGHT :

B pour barbituriques Phénobarbital (Gardéнал*)

Alcool

Rifampicine (Rifadine*)

Griséofulvine

H pour DiHydan* (Phénytoïne)

Tégrétol * (Carbamazépine)

Médicaments inhibiteurs enzymatiques

TALIKE :

Tagamet* (Cimétidine)

Allopurinol (Zyloric*)

Lipavlon*

IMAO

Ketoconazole (Ketoderm*)

Esperal

Petite astuce pour au moins retenir ça : dans MILLEpertuis y'a MILLE donc ça fait beaucoup, c'est un inducteur enzymatique. Le Jus de pamplemousse c'est dégueu, c'est donc un inhibiteur enzymatique. PS : demandez à vos patients s'ils cultivent du millepertuis, vous seriez étonnés de la réponse. (*Source mur des mnémos strategieECN*)

A CONNAÎTRE POUR LE PARTIEL +++

(Pas complet mais résume certains gros points)

I- Pharmacologie générale

Concernant la prescription des stupéfiants :

- Elle peut imposer un fractionnement de la délivrance
- Elle peut exclure le fractionnement de la délivrance
- Une nouvelle prescription peut chevaucher une prescription antérieure encore en cours

En cas d'interaction médicamenteuse entraînant un effet cliniquement significatif, cet effet peut être :

- Bénéfique
- Indésirable
- Bénéfique ou indésirable, selon l'association médicamenteuse
- Lié à une modification des propriétés pharmacocinétiques
- Lié à une modification des propriétés pharmacodynamiques

A propos du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) laquelle/lesquelles des propositions suivantes est/sont exactes :

- Le STP ne peut être utile que lorsqu'il existe une relation bien prévisible entre la dose et l'effet ?
- L'une des conditions de l'utilité du STP est l'existence d'une importante variabilité pharmacocinétique
- Le STP a fait la preuve de son utilité dans le suivi de la prescription des IMNS

Parmi les sites internet suivant lesquels font référence pour le bon usage du médicament :

- Le site du ministère de la santé
- Le site de la HAS
- le site de l'ANSM

Les erreurs dans le circuit du médicament regroupent les erreurs :

- De prescription
- De transcription
- De délivrance
- D'administration

Concernant l'observance thérapeutique, on peut dire que :

- Entre 30 et 60% des patients ayant une maladie chronique sont peu ou non-observants
- Parmi les principaux FDR de non observance figure le jeune âge du patient
- L'observance dépend de l'horaire de la prise de médicament

Un médicament inducteur enzymatique modifie les effets pharmacodynamiques d'un médicament soumis à un métabolisme par ces enzymes en :

- Augmentant les concentrations du métabolite du médicament
- Diminuant les concentrations de la molécule mère (médicament)

La DCI des médicaments doit obligatoirement être indiquée sur toute ordonnance de médicaments des listes I et II

**Contrairement aux médicaments à prescription restreinte, les médicaments d'exception peuvent être prescrits hors de l'indication prévue par la fiche d'information thérapeutique
Il est possible de rendre obligatoire le fractionnement de la délivrance d'un stupéfiant**

Les réponses correctes sont : l'effet rebond est caractérisé par la réapparition des signes/symptômes cliniques antérieurs au traitement introduit mais dont l'intensité est augmentée, une rechute ou récurrence peut apparaître en cas de mauvaise observance du traitement, le syndrome de sevrage est caractérisé par l'apparition, à l'arrêt de la prise d'un produit, des signes/symptômes nouveaux, spécifiques au produit, une rechute ou récurrence peut survenir avec la réapparition des signes/symptômes cliniques antérieurs au traitement introduit, malgré la poursuite du traitement

La déclaration obligatoire des effets indésirables médicamenteux par les médecins concerne tous les médicaments :

- Qui ont une AMM
- En ATU
- Dérivés du sang

Concernant la pharmacocinétique des médicaments chez un enfant de 7 ans :

- Ses capacités d'excrétion rénale sont très proches de celles d'un adulte
- Certains médicaments peuvent provoquer des effets indésirables spécifiquement observés chez l'enfant

Toute prescription s'accompagne d'un risque d'effet indésirable. qui engage la responsabilité :

- Du médecin prescripteur
- Du patient
- L'industriel qui commercialise le produit responsable
- Le pharmacien qui délivre le produit

Concernant le temps T1/2 :

- Il s'agit du temps nécessaire pour que la concentration plasmatique se réduise de moitié
- Le T1/2 d'une molécule permet de déterminer le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre avec une molécule donnée
- Le T1/2 d'une molécule varie en fonction de sa clairance (métabolisme et élimination)

Les réponses correctes sont : L'effet rebond est caractérisé par la réapparition des signes/symptômes cliniques antérieurs au traitement introduit mais dont l'intensité est augmentée, Une rechute ou récurrence peut apparaître en cas de mauvaise observance du traitement, Le syndrome de sevrage est caractérisé par l'apparition, à l'arrêt de la prise d'un produit, des signes/symptômes nouveaux, spécifiques au produit, Une rechute ou récurrence peut survenir avec la réapparition des signes/symptômes cliniques antérieurs au traitement introduit, malgré la poursuite du traitement

Lorsqu'un médicament substrat de la P-gp est administré par voie orale en présence d'un inhibiteur de ce transporteur, cela se traduit par :

- Une augmentation de ses concentrations circulantes, une majoration possible de sa toxicité

II- Pharmacologie spécialisée

PS7 : Contraceptifs

- **Contraception post-coïtale / contraception d'urgence :** levonorgestrel 1,5 mg dans les 72h suivant un rapport sexuel non protégé, ulipristal 30 mg dans les 120 heures suivant un rapport sexuel non protégé
- **Mécanisme d'action principaux des contraceptifs oraux combinés :** rendre la glaire cervicale imperméable aux SPZ, rétrocontrôle antigonadotrope, atrophie endométriale
- **L'efficacité des contraceptifs oraux est diminuée par :** l'oubli des prises, par induction enzymatique en réduisant leur concentration plasmatique et réduisant ainsi le rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire, par vomissement après la prise

PS4 : Médicaments neurologiques

- **IRS peuvent être prescrits :** pour des épisodes dépressifs majeurs, trouble de l'anxiété généralisée, TOC

PS5 : Médicaments métaboliques

- **Durée d'action des insulines :**
Dégludec > NPH > Aspartate > Glargine > Détemir > NPH > Gulisine

PS9 : Antithrombotiques

- Le clopidogrel a besoin d'une activation par le CYP2C19