

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie générale	
PG1 : Bon usage du médicament _____	2
PG2 : Populations particulières	Diapos
PG3 : Arrêt de traitement	Diapos
PG4 : Interactions médicamenteuses _____	5 (incomplet)
PG5 : Analyses d'études cliniques	Diapos
PG6 : Education thérapeutique	Diapos
PG7 : Iatrogénie	Diapos
PG8 : Prescription	Diapos
Pharmacologie spécialisée	
PS1 : Anti-infectieux	
Partie 1 : Antibiotiques	6
Partie 2 : Antiviraux	16
Partie 3 : Antiparasitaires	25
Partie 4 : Antifongiques	31
PS2 : Anti-inflammatoires	
Partie 1 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens	36
Partie 2 : Corticoïdes	41
Partie 3 : Immunosuppresseurs	47
PS3 : Antihypertenseurs	
Partie 1 : Inhibiteurs calciques et bêta bloquants	63
Partie 2 : Diurétiques	65
Partie 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2	71
PS4 : Médicaments neurologiques	
Partie 1 : Neurotransmetteurs centraux	77
Partie 2 : Psychotropes	84
PS5 : Médicaments métaboliques	
Partie 1 : Hypolipémiants	94
Partie 2 : Médicaments du diabète	101
PS6 : Antalgiques	110
PS7 : Contraceptifs, ménopause	115
PS8 : Anticancéreux	120
PS9 : Antithrombotiques	
Partie 1 : Antiagrégants plaquettaires	128
Partie 2 : Anticoagulants	133
Partie 3 : Fibrinolytiques	144

Pharmacologie générale

1. Bon usage du médicament

Définition du Bon Usage Médicamenteux (BUM)

Conditions garantissant a priori, pour un médicament ou une classe de médicaments, tant au niveau de l'individu que de la société, des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité optimisés.

- Prescription **justifiée**
- Les paramètres pouvant motiver une **attention particulière** ou une **contre-indication** ont été pris en compte (co-morbidités, particularités génétiques, état nutritionnel, autres traitements...)
- Les **conditions** de l'usage (dose, rythme, durée de traitement, surveillance, etc.) soient conformes aux recommandations ou, de manière argumentée, adaptées au contexte

Le BUM repose sur 3 facteurs

- Un **bon diagnostic** permettant de prendre une décision thérapeutique adaptée.
- Le choix d'un traitement (médicament ou non) prenant en compte les **caractéristiques individuelles** du malade (le bon médicament, pour la bonne indication, dans la bonne forme pharmaceutique, à la bonne dose, pendant la bonne durée, tous facteurs adaptés aux caractéristiques particulières du malade individuel et au bon prix).
- Le respect des **AMM** et des **recommandations** officielles concernant les médicaments.

Régulation du Médicament

- L'Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**) – **ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – ancienne AFSSAPS)
- L'HAS (Haute Autorité de Santé) et la Commission de la Transparence
- Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

4 procédures d'AMM

AMM Nationale (1 procédure)

- Évaluation purement nationale - Mise sur la marché en France seulement
- Actuellement très limitée :
 - Principes actifs connus (nouveau dosage / forme / association) et Génériques (90 % des demandes)
 - Demandes de modifications (pharma ou thérapeutique)

AMMs Européennes

- (3 procédures)
- **Centralisée**
- **Reconnaissance Mutuelle**
- **Décentralisée**

Étapes après AMM

- Haute Autorité de Santé
- **Service Médical Rendu (SMR)** : Important (65%), Modéré (30%), Minime (15%), Insuffisant (0%). Détermine le taux de remboursement
- **Amélioration du SMR (ASMR)** : guide le CEPS pour la fixation du prix (mais ne le détermine pas)
- Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) – Fixation du prix en France

ATU – RTU – Prescriptions hors AMM

Autorisation Temporaire d'Utilisation	- Médicament SANS AMM - Pathologies « orphelines » - ATU de cohorte avec collection de données en vue d'un dépôt d'AMM futur
Recommandation Temporaire d'Utilisation	- Médicament AVEC AMM mais dans une autre indication que celle visée par la RTU - Cadre permettant le remboursement d'une prescription hors AMM
Prescriptions hors AMM	- Toujours possible, responsabilité médicale – indication NR sur ordonnance - Non remboursé

Bases du suivi thérapeutique médicamenteux

- STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique (en anglais TDM: Therapeutic Drug Monitoring)
- Vise à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose des médicaments :
 - pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière
 - en se fondant sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou sur la mesure des concentrations sanguines de médicament

Objectifs du STP

- Diminuer le taux d'échecs thérapeutiques, liés : à une mauvaise observance, à une dose insuffisante, à des interactions médicamenteuses
- Réduire la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments, liés : à une dose excessive, à des interactions médicamenteuses
- Déterminer le schéma posologique optimal : modulation de la dose, modification de l'intervalle d'administration

Conditions pour qu'un STP soit cliniquement utile

1. Une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure de l'effet (en absence de biomarqueur)
2. Une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que la relation dose-effet
3. Une « zone thérapeutique » étroite
4. Une variabilité PK inter-individuelle importante
5. Une variabilité PK intra-individuelle (chez un même individu au cours du temps)
6. Des interactions médicamenteuses fréquentes
7. Une méthode de dosage fiable du ou des principes actifs

« Indications » du STP

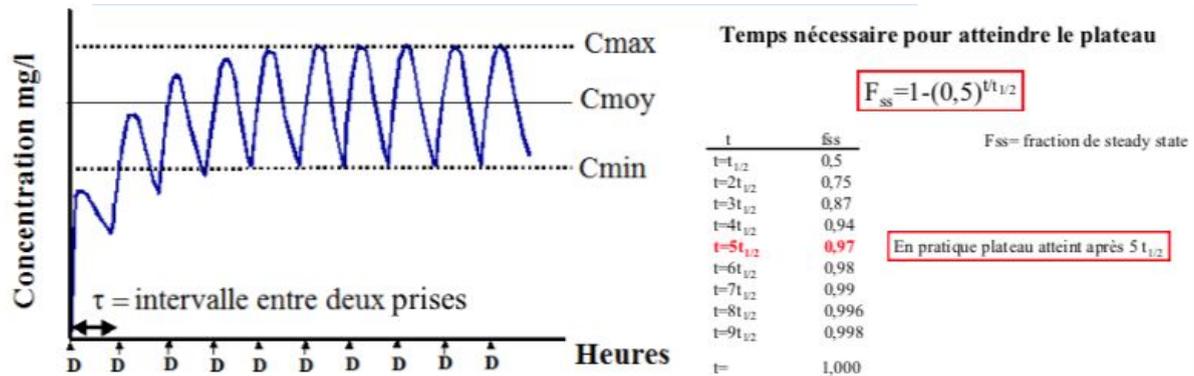
- Traitement prophylactique: réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure de l'effet (par ex. immunosuppresseurs, phénytoïne)
- Évaluation du traitement : l'objectif a-t-il été atteint? (médicaments avec mauvaise relation dose-concentration et bonne relation concentration-effet)
- Modification du traitement : dose, associations, voie d'administration
- Échec thérapeutique : origine de l'échec (traitement inefficace, sous-dosage ou non observance)
- Suspicion clinique de toxicité (confirmation biologique par le dosage)
- Évolution de la pathologie ou apparition de nouvelles conditions pathologiques (fonction rénale...)
- Vérification de l'observance (mais possibilité de bonne observance avec malabsorption)

STP : pour quels médicaments ? (nombreuses controverses)

Incontestable	Selon situations cliniques
<ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppresseurs (efficacité) • Lithium (efficacité et toxicité) • Aminosides (efficacité et toxicité) • Antidépresseurs tricycliques (toxicité) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiépileptiques • Antirétroviraux • Antipsychotiques

STP : Quand ?

Après atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques ($5 \times t_{1/2}$)



Sauf cas particulier (aminosides efficacité au pic, toxicité au creux), au creux des concentrations (avant la prise suivante)

Étapes de la prise en charge médicamenteuse

En établissements de santé

- Prescription (médecin)
- Préparation (pharmacien)
- Dispensation (idem)
- Approvisionnement
- Transport
- Détention et Stockage
- Administration
- Information au patient
- Surveillance du traitement

En ville

- Similaires aux étapes en milieu hospitalier
 - Avec Médecin et Pharmacien comme quasi-seuls acteurs + le patient
 - Le médecin doit détecter et gérer les échecs thérapeutiques et les effets indésirables (EI). Il est estimé que 1 à 5% des hospitalisations sont directement liées à des EI médicamenteux (avec une mortalité de 1 à 4%). 15 à 30% de ces hospitalisations sont dues à des interactions médicamenteuses (~50% « évitables »)
- Donc SE POSER LA QUESTION à chaque visite

Médicaments Essentiels OMS

- Vise la promotion des soins de santé primaires en rationalisant la sélection et l'utilisation des médicaments ainsi que leur coût
- Une liste pour adultes et une pour enfants
- Mises à jour régulières
- Liste très restreinte ... pour les pays riches :
 - Pas si restreinte pour les pathologies infectieuses (bactériennes, fongiques, parasitaires, virales)
 - Beaucoup de médicaments génériques

4. Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs CYP3A4		Inducteurs CYP3A4	
Antiviraux	Rito, Nelfi, Indi, Saqui -navir	Antiviraux	Efavirenz, Névirapine
Macrolides	Clarithro, érythro, télithro-mycine (PAS azithromycine)	ATB	Rifampicine
Antifongiq	Fluco, kéto, vorico, posaco, itra	Anti épileptiq	Barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
InhC	Vérapamil, diltiazem		
Autres	Amiodarone, Aprépitant, jus de pamplemousse	Autres	GC, millepertuis, réglisse, alcool, tabac

Association avec précaution d'emploi	
Ceftriaxone et Antivitamine K	PRECAUTION D'EMPLOI : possible augmentation de l'effet des AVK, surveillance de l'INR nécessaire

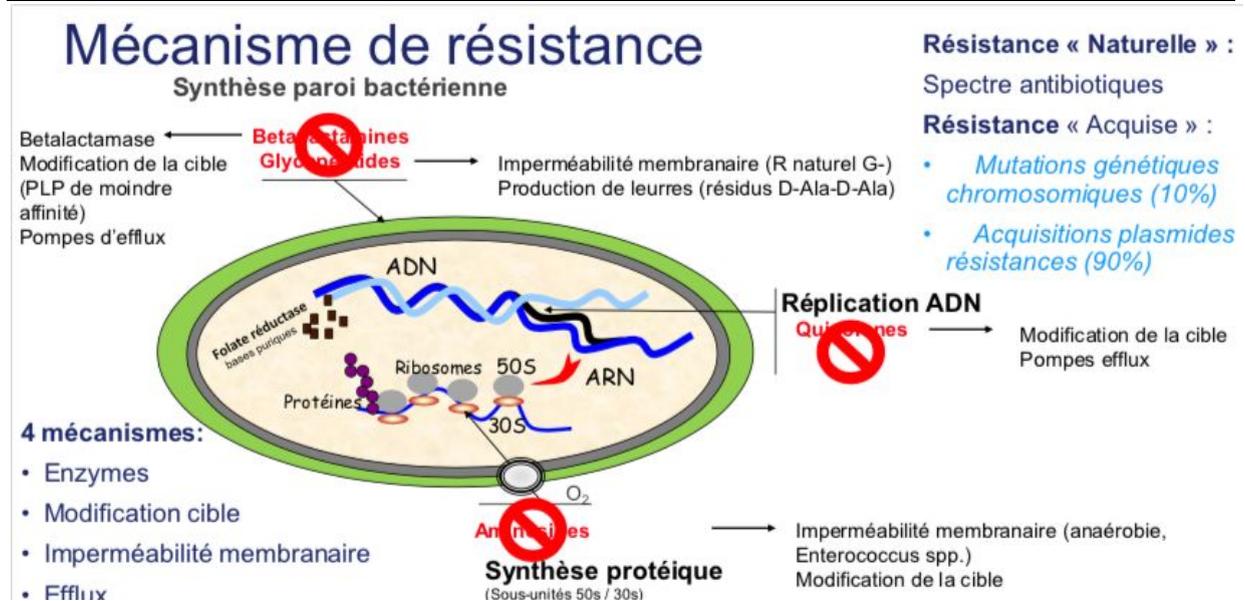
Associations contre-indiquées	
Dabigatran et Kétoconazole	interaction pharmacocinétique par inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole CONTRE-INDICATION : Augmentation du plus du double des concentrations de dabigatran avec risques de saignement (idem avec itraconazole)
Doxycycline et Vit A (rétinoïdes)	CONTRE-INDICATION : Risque d'hypertension intracrânienne (pseudotumeur cerebri)
Fluconazole et Dompéridone	interaction pharmacocinétique par inhibition du CYP3A4 par le fluconazole (inhibition du CYP3A4) CONTRE-INDICATION : augmentation de la concentration sérique en domperidone avec risque de troubles du rythmes ventriculaires dont torsades de pointes

Pharmacologie spécialisée

1. Anti-infectieux

Partie 1 : Antibiotiques

Mécanisme d'action	
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> • Bêta-lactamines (membrane cytoplasmique interne) • Glycopeptides (membre externe, peptidoglycane) • Fosfomycine
Mb cytoplasmique interne	<ul style="list-style-type: none"> • Polymyxine
Réplication ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Quinolones (inhibition ADN Gyrase) • Nitro-imidazolés (altération directe de l'ADN via radicaux libres)
Transcription ARN	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine
Synthèse protéique	<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides (50S) • Lincosamides (50S) • Tétracyclines (50S) • Aminosides (30S)
Antimétabolite (folate)	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides (cotrimoxazole): inhibition de la synthèse des bases puriques



I - Pharmacocinétique

Paramètres cliniquement pertinents

Pic de concentration C_{max}
 Concentration minimale C_{min}
 Demi vie : 5 x t_{1/2} pour être à l'équilibre, 5 x t_{1/2} pour éliminer la molécule

Facteurs de variation ADME

- antibiotique : hydrophile/lipophile, PM, acide/base
 - site de l'infection (cf infra.)
 - facteurs locaux
 - pathologies associées : IR/IH, obésité, choc, hypoalbuminémie (cf infra.)

Antibiotiques...	
Hydrophiles	Beta-lactamines, aminosides, glycopeptides
Lipophiles	Fluoroquinolones, macrolides, lincosamides → Meilleure diffusion dans le cerveau et les os.

Facteurs liés au site de l'infection

Cerveau	
Propriétés	Ionisation, fixation protéique, PM < 500 Da, liposolubilité
Transporteurs	Efflux (OAT, MRP) → font sortir les ATB du LCR (BL)
Inflammation	Bêtalactamines
Diffusion dans le LCR	fluoroquinolones > imidazolés > cotrimoxazole > BL PAS aminosides, ni macrolides

Os	
<ul style="list-style-type: none"> • Diffusion très faible • ATB utilisés dans les infections osseuses <ul style="list-style-type: none"> - aigüe : ceftriaxone, vancomycine, cloxacilline, gentamicine - relai PO : (bithérapie documentée), rifampicine, fluoroquinolone, métronidazole • En pratique : ablation des corps morts, doses élevées, ttt prolongé documenté 	
Rapport os sérum (<i>connaître les ordres de grandeur ++</i>)	
environ = 1	macrolides
0,3 - 0,6	quinolones , rifampicine, cotrimoxazole, lincosamide
0,15 - 0,3	glycopeptides, aminosides, C2G - C3G, péni M
< 0,15	péni G/V/A, C1G

Poumon
<ul style="list-style-type: none"> • Sites infectieux : macrophages, liquide recouvrement alvéolaire, pb : idem autres tissus + pores épithéliaux étroits, mesures : LBA (ou biopsie) • Rapport parenchyme / sérum : > 2 (quinolone, macrolides), environ 0,2-1 (beta lactamines) • Traitements probabilistes : BL (amox + ac clav si BPCO), macrolides (si atypique ou allergie), quinolone

Localisation intracellulaire
<ul style="list-style-type: none"> • Il existe des micro-organismes à localisation intra-cellulaire <ul style="list-style-type: none"> - stricte (agent de la fièvre Q) - facultative (Mycobactéries, Listeria, Legionella, Brucella...) • Cellules cibles : macrophages +++ • Sites intracellulaires : cytosol, vacuole phagosomale, phagolysosome

L'anti-infectieux doit : pénétrer dans la cellule eucaryote, pénétrer dans le compartiment intracellulaire concerné, rester actif dans le milieu subcellulaire (pH, enzymes...)

- Rq : présence de débris, de pus → diminue l'activité des ATB

ATB à diffusion IC efficace

1) macrolides, cyclines

2) quinolones

II - Pharmacodynamie

- Spectre antibiotique (CMI index d'efficacité, CMB index de puissance)
- effet : bactériostatique (CMB > CMI) / bactéricide (CMB env = CMI), en cas d'infection sévère → préférer un ATB bactéricide
- Dépendant : concentration, temps (cf infra)
- Effet post-antibiotique : inhibition de la croissance bactérienne après lavage

Mode d'élimination principal des ATB

Rénal A adapter si insuffisance rénale

Aminosides, Glycopeptides, Cotrimoxazole, Quinolones (ofloxacine, lévofloxacine), Pénicilline G/M/A, Céphalosporines (sauf ceftriaxone), Pénème

Hépatique A adapter si insuffisance hépatique

Lincosamides, Macrolides, Tétracyclines, Ceftriaxone (C3G particulière)

	ATB concentration dépendant aminosides, fluoroquinolones (pour Gram -), métronidazole	ATB temps dépendant BL, macrolides, GP, lincosamides
Efficacité maximale	Concentration la plus élevée possible	Concentration supérieure au seuil d'efficacité
Effet post-antibio	Prolongé in vitro	Absent ou bref
Schéma posologique	Administration rapide de fortes doses (si la tolérance le permet)	Maintien d'une concentration efficace (ex: perfusion continue)
Intervalle d'administration	Allongé, par rapport à celui suggéré à priori par la demi-vie	Établi selon le seuil d'efficacité sur un germe donné et la demi-vie d'élimination
Efficacité PK	Cmax (efficacité), QI, AUIC	Cres (toxicité), dt > CMI
Adaptation à la posologie	Priorité à l'allongement de l'intervalle entre les prises et au maintien de doses fortes	Priorité à la diminution de la dose et maintien intervalle entre les prises

III - Quelques antibiotiques

Pour pas s'embrouiller gardez ce tableau en tête

<https://docs.google.com/document/d/1WQPNE0J-M7Ort0PtAlbvzU25M-96eteR1xxtTQnanso/e/dit?usp=sharing>

Bêta-lactamines	
Effets indésirables (communs)	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie: réaction croisée péni/céphalosporines 10%, aztreonam très faible risque d'allergie croisée • Diarrhée (inhib. Betalactamase +++) • Toxicité cérébrale: convulsions (pénèmes, inhib. Betalactamase), encéphalopathie • Lithiase biliaire (ceftriaxone, rare)
Interactions (communs)	<ul style="list-style-type: none"> • AVK: risque déséquilibre INR • Méthotrexate: risque majoration risque hématologique
Pénicillines	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> • CGP (Péni M résistante à la pénicillase Staph) • GN (uniquement pour Péni A / uréido et carboxypénicilline) • Anaérobies
PK	<p>A - 45-90% biodisponibilité / Uréido et carboxy (Voie IV)</p> <p>D - Extracellulaire / mauvaise os, œil, prostate / Variable LCR</p> <p>M/E - Rénale inchangé, T1/2 < 2h ⇒ Perfusion continue / Nbs x/jour</p>
PD	Bactéricide (sauf entérocoques, bactériostatique) / Temps-dépendant
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Production d'une βlactamase (intérêt inhibiteurs βlactamase; BGN, Staph) • Modification de la cible (PLP ; pneumocoque ou Staph)
Céphalosporines	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> • CGP (C1G, C4G ++) • CGN (C2G, C3G, C4G ++) • Anaérobies (C2G ++)
PK	<p>A - généralement mauvaise (souvent IV/IM)</p> <p>D - Bonne poumon, rein, liquides biologiques, LCR, prostate</p> <p>M/E - Rénale inchangés, T1/2 < 2,5h sauf Ceftriaxone (bile, T1/2 8h)</p>
PD	Bactéricide / Temps-dépendant
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Production d'une βlactamase dont le spectre est plus ou moins large : Céphalosporinase • Modification de la cible (PLP ; pneumocoque ou Staph doré MétiR)

Pénèmes	
Spectre	Large (GP et GN, aérobies et anaérobies)
PK	A - Uniquement dispo en voie IV et IM / Pas absorbés PO D - Bonne dans la plupart des tissus M/E - Rénale, T1/2 env 1h sauf Ertapénème (T1/2 4h)
PD	Bactéricide / Temps-dépendant
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Production d'une βlactamase (intérêt inhibiteurs βlactamase; BGN) • Modification de la cible (PLP ; Staph doré MétiR) • Protéines efflux (MexA-MexB-OprM, efflux Meropénème par pyocyanique) • Diminution perméabilité membranaire

Glycopeptide (vancomycine ++, teicoplanine)	
Spectre	Strictement bactéries GP (SARM, Enterococcus spp, Clostridium difficile)
PK	A - Uniquement IV (IM) (sauf C. diff) / Pas absorbés PO D - Bonne ds liquides, mauvaise ds LCR, Teicoplanine > Vanco ds l'os M/E - Rénale inchangé, T1/2 6-8h pour Vanco – 70-100h pour Teico
PD	Bactéricide / Temps-dépendant
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Imperméabilité membranaire externe (Résistance naturelle Gram -) • Modification de la cible (D-Ala-D-Ala; Entérocoque Vanco R) • Production Leurre (Augmentation précurseur D-Ala-D-Ala; StaphVanco R)
Effets indésirables ⇒ Doser ++	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité (en cas surdosage, association autres néphrotoxiques) • Allergie (libération histamine +++ en cas administration trop rapide) = Red Man syndrome • Autotoxicité
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité principalement (selon terrain et association à d'autres agents néphrotoxiques: aminosides, colimycine, iode, ciclosporine, furosémide, ...), interaction vanco/tazo qui augmente néphrotoxicité • Synergie: entre deux ATB pour obtenir meilleure bactéricide ⇒ Glycopeptides et aminosides sur staphylocoque et entérocoques

Aminosides	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> • GP et GN aérobies (Genta, GP / Amikacine, GN) • Inefficace en milieu acide (Anaérobies, Intracellulaires)
PK	A - Uniquement IV / Pas absorbés PO D - Bonne ds liquides, mauvaise ds LCR M/E - Rénale inchangé, T1/2 2-3h (variabilité +++ , jsq 70h chez insuff. Rénal)
PD	Bactéricide / Concentration-dépendant

Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Inactivation antibiotiques (AAT, ANT, APT, Résistance Entérocoques) • Modification de la cible (Mutation ARN16s – Mycobactéries / Méthylation ARN16s - Pyo) • Protéines efflux (efflux aminosides par pyocyanique, E. Coli)
EI ⇒ Doser Cmin et créat	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité 5 à 20% • Toxicité cochléo-vestibulaire 1 à 5% (surdité irréversible) • Blocage neuromusculaires (<1/10000) , CI en cas de myasthénie
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité principalement (selon terrain et association à d'autres agents néphrotoxiques: vanco, colimycine, iode, ciclosporine, furosémide) • Synergie: Bétalactamines et aminosides sur staphylocoque, BGN, enterocoques. Glycopeptides et aminosides sur staphylocoque et entérocoques.

Macrolides

Spectre	GP, anaérobies et intracellulaires
PK	<p>A - Biodisp PO suffisante (30-60%)</p> <p>D - Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire, nulle LCR</p> <p>M/E - Mixte Rénale et hépatique, T1/2 1-4h sauf télithromycine /azithromycine</p>
PD	Bactériostatique / Temps-dépendant
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Imperméabilité membranaire externe (Résistance naturelle Gram – pour la plupart)* Inactivation antibiotiques (Gram -) • Modification de la cible (Méthylation Ribosome 50s, Gram +) • Protéines efflux (MEF, efflux macrolide par pneumocoque)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs bénins • Allongement de QT (torsades de pointes) • Toxicité hépatique (Télithromycine)
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs CYP (3A4, 2D6, 1A2) (dérivés ergot de seigle, immunosuppresseurs, AVK, statines) • Fluoroquinolones (allongement QT)
CI	Association avec colchicine, dihydroergotamine
Précaution	Associations déconseillées: lisuride, immunosuppresseurs, AVK, statines, digoxine, carbamazépine, hypoglycémiant, rifampicine

Lincosamides

Spectre	GP, anaérobies et intracellulaires
PK	<p>A - Bonne biodisp PO (80-90%) D - Bonne diffusion tissulaire, bonne ds LCR et os M/E - Hépatobiliaire, T1/2 2-3h</p>
PD	Bactériostatique / Temps-dépendant

Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Inactivation antibiotiques (Gram -) • Protéines efflux • Imperméabilité membranaire externe (Résistance naturelle Gram – pour la plupart)
EI	Digestifs, hépatotoxicité, FDR colite à Clostridium difficile

Fluoroquinolones

Spéctre	<ul style="list-style-type: none"> • GN (1er et 2nd génération : Ciprofloxacine, Ofloxacine) • GN, GP et atypiques (3ème génération : Levofloxacine) • GN, GP, atypiques et anaérobies (4ème génération : Moxifloxacine)
PK	<p>A - Très bonne biodisp PO (80-95%), Attention associations cations multivalents</p> <p>D - Bonne diffusion tissulaire, bonne ds LCR, prostate et os</p> <p>M/E - Rénale inchangée, T1/2 5-10h sauf moxiflo (hépato-biliaire)</p>
PD	Bactéricide / Concentration-dépendant
Rés	<ul style="list-style-type: none"> • Modification de la cible (Mutation topoisomérase/gyrase bactérienne) • Diminution perméabilité membranaire (Diminution expression porines) • Protéines efflux
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Photosensibilisation • Convulsions / encéphalopathies (en cas surdosage, insuffisance rénale) • Allongement de QT (Torsades de pointes) • Musculo-squelettiques (rupture tendineuses, altération cartilages croissance donc CI chez enfants, femme enceinte et allaitante)
Interact°	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité diminuée si cations multivalents (Ca, Mg): respecter délai 2h • Inhibiteurs enzymatique (azolés, ritonavir, pamplemousse): baisse concentration • AVK: risque d'hémorragie ; AINS: augm concentration FQ

Cotrimoxazole = triméthoprime-sulfaméthoxazole = Bactrim

Spéctre	GP, GN et antiparasitaires (Pneumocystose-Toxo)
PK	<p>A - Très bonne biodisp PO (90-100%)</p> <p>D - Bonne diffusion tissulaire et liquidienne, bonne dans LCR et prostate</p> <p>M/E - Rénale, métabolisme hépatique partiel, T1/2 10-12h</p>
PD	Bactéricide (en synergie sinon bactériostatique si isolé)
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Modification de la cible (dihydrofolate réductase, mutation chromosomique, acquisition dihydroptéroate synthétase à affinité réduite, plasmide) • Diminution perméabilité membranaire (Acquisition plasmide) • Production leurre (Hyperproduction PABA, mutation chromosomique)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie (éruption cutanée, syndrome de Lyell), atteinte cutanée+++ si VIH + • Toxicité médullaire (agranulocytose surtout chez VIH et déficit G6PD) • Toxicité rénale, hépatique et neurologique
Interactions	• Methotrexate: élimination rénale MTX et action sur DHFR

	<ul style="list-style-type: none"> • ADO: risque hypoglycémie • Zidovudine: toxicité hémato • Médicaments hyperkaliémants
CI	Allergie, déficit en G6PD, grossesse (1er trimestre), allaitement

Tétracycline	
Spectre	Germes sensibles (se réduisent, R +++), intracellulaires, Borrelia spp., Plasmodium
PK	A - Très bonne biodisp PO (80-100%), diminuée par cations di- tri-valents D - Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire sauf LCR M/E - peu métabolisées, E mixte rénale et hépatique
PD	Bactériostatique
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Efflux ou diminution influx (systèmes Tet[AE] et Tet[K] chez BGN) • Modification de la cible (protéine qui interfère avec liaison au ribosome Tet[M] CGP) • Inactivation enzymatique
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Photosensibilisation • Toxicité vestibulaire (minocycline) • Coloration des dents, hypoplasie de l'émail • HTIC bénigne • Néphropathies avec acidose tubulaire rénale si tétracycl. périmées
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Rétinoïdes: risque HTIC • AVK • Agonistes P-gp (kétoconazole, ciclosporine, rifampicine) pour la tigécycline
CI	Allergie, déficit en G6PD, grossesse (> 1er trim), allaitement, enfant < 8ans

Tétracycline (linézolide, phosphate de tédizolide)	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> • GP (SAMS ou SARM, Strepto. pneumo. peniR, entérocoques dont ERV) • Nocardia spp, anaérobies (Clostri. perfringens), Mycobacterium tuberculosis dont XDR
PK	A - Très bonne biodisp PO (90-100%) D - Bonne diffusion tissulaire, bonne ds LCR M/E - E rénale (85%), forme inchangée (30%) + métabolites inactifs, T1/2 4-7h
PD	Temps-dépendants / Bactériostatiques sur Staph et Entérocoq; bactéricides sur Strepto. pneumo.
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hémato (thrombocytopénie), rare mais grave (prévention par vitamine B6?)

	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité neurologique (NORB, neuropathies périphériques): toxicité mitochondriales, traitement > 28j • Acidose lactique: toxicité mitochondriales, traitement > 28j
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • MAO (même si 2 semaines avant TTT): syndrome sérotoninergique • IRS, antidépresseurs tricycliques, triptans: risque HTA • Warfarine: baisse de l'INR

Antituberculeux

Spectre	Mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch)			
PK	Molécule	A	M/E	T_{1/2} (h)
	Rifampicine *	90%	Biliaire après métabolisme	3,5
	Isoniazide *	40-80%	Urinaire sous forme inchangée et biliaire après métabolisme	1,1 à 3,1
	Pyrazinamide *	73%	Urinaire après métab. hépatique	10
	Ethambutol	80%	Urinaire sous f. inchangée	2-4
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine bloque synthèse ARN (inhibition ARN polymérase bactérienne) • Isoniazide inhibe synthèse acides mycoliques (composés de la paroi du BK) (inhibition IngA + KasA) • Pyrazinamide (mode d'action encore discuté mais inhibition ac. mycoliques) élimine bacilles dans le granulome • Ethambutol inhibition de la synthèse des arabinogalactanes et des lipoarabinomannanes → paroi cellulaire des BK (inhibition EmbA, EmbB, EmbC) 			
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatiques (majorés par association INH, rifam, pyrazinamide, dose dép. avec Pyraz) • Neurologiques dues à l'INH: neuropathies • Oculaires dues à l'éthambutol (dose dép., + importante si insuff. rénale sévère) et à l'INH • Cutanés: allergie • Gastro-intestinaux • Hyperuricémie (Pyraz) • Coloration liquides biologiques (rifampicine) <p><u>Bilan de surveillance:</u> <i>Ophthalmo + Neuro + Bio: bilan hép., rénal, NFS, uricémie</i></p>			
Inter°	Rifampicine (inducteur CYP 3A4, 1A2, 2C9, 2D6, P-gp, MRP2) avec : anti-rétroviraux, immunosuppresseurs, anticancéreux, pilules oestroprogestative, antibiotiques, antifongiques, antiviraux			

Fosfomycine

Spectre	Large ; GP et GN	PK	A - IV (forme sodique), PO (associé au trométamol) D - bonne dont LCR E - rénale, T1/2 courte
EI	Veinite (IV), apport en sel		
Inter°	Acide fusidique + ciclosporine		

Acide fusidique	
Spectre	Spectre: G+ (Staph + Strepto pyogenes); inhibe synthèse protéique
PK	A - PO, gel ophtalmique, pommade
Effets indésirables	Sélection souches résistantes (+++, pas en monothérapie), atteinte hépatique, agranulocytose
CI absolue	Statines + acide fusidique (rhabdomyolyse) inhibition possible OATP1B1 et CYP 3A4

Lipopeptides cycliques (daptomycine)	
Spectre	GP dont SARM, GISA, ERV et anaérobie GP ; induirait des pores dans la membrane bact
PK	A - IV D - peau, tissus mous, valves cardiaques, végétations, inactivée par le surfactant E - rénale
EI	Elévation CPK, troubles digestifs, céphalées
Interactions	Daptomycine + statine: possibilité majoration risque atteinte musculaire

Polymyxines (colistine)	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, K. pneumoniae ; • fixation sur LPS de la membrane externe entraînant augmentation perméabilité puis mort cellulaire
EI	Néphrotoxicité, neurologiques (paresthésies, troubles visuels, vertiges)
Interactions	Colistine + médicaments néphrotoxique

Partie 2 : Antiviraux

Concentration inhibitrice 50 (CI50), in vitro = concentration réduisant de 50% la production virale en culture cellulaire, permet de déterminer la sensibilité (S/R) d'une souche virale

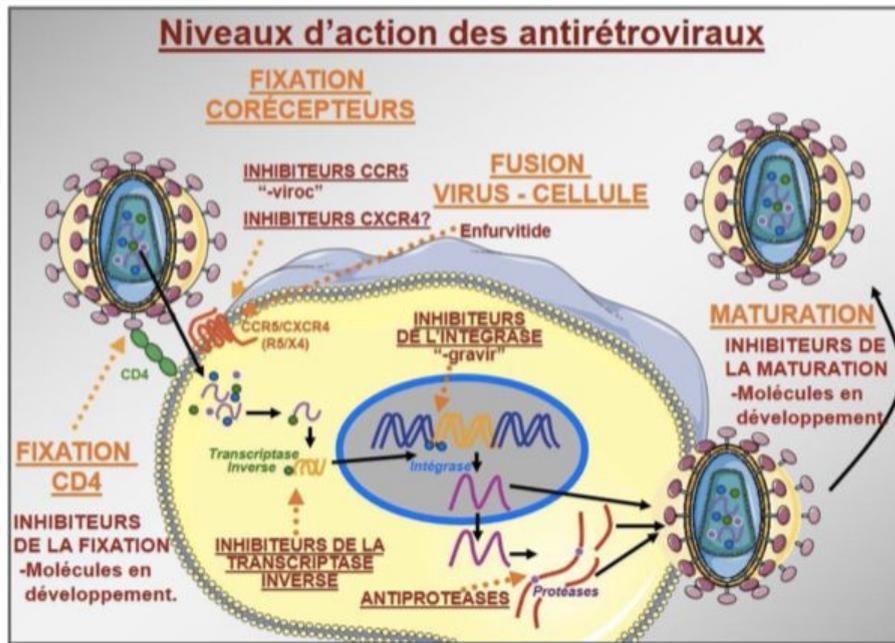
I - Anti-herpesviridae	
Aciclovir	
Spectre	HSV 1, HSV 2, VZV
PK	<p>A - biodisponibilité orale aciclovir 10%, valaciclovir +++ (x5), voies ophtalmo et cutanée</p> <p>D - bonne diffusion tissulaire dont le LCR (ratio d'AUC 25%)</p> <p>M/E - M 15%, T1/2 élimination plasmatique 2,5h; T1/2 élimination intracellulaire 1h, E rénale 60-90% sous forme inchangée</p>
PD	Analogue nucléosidique (guanosine - hydroxyle): inhibition compétitive de l'ADN polymérase virale, blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN viral
Résistance	<p>(mutations, cibles différentes entre HSV et VZV)</p> <ol style="list-style-type: none"> Gènes de la TK virale, activité nulle ou diminuée +++ Gènes de l'ADN polymérase (plus rare) <p>Situations à risque d'émergence de résistance:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets immunodéprimés - Traitements prolongés - Situation de sous-dosage <p>→ <i>Traitement VZV chez l'immuno- déprimé: voie IV doses adaptée au VZV</i></p>
Effets indésirables	<p>Effets dose-dépendants (concentrations sériques élevées)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cristallisation intra-tubules rénaux (insuffisance rénale réversible) • toxicité neurologique (délire, tremblements, coma) retardée 2 à 4 j/pic sérique <p><i>Facteur de risque:</i> dose élevée, voie IV, insuffisance rénale et hydratation insuffisante: adaptation posologique chez l'IR+++</p> <p>Effets non dose-dépendants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • réactions immuno-allergiques (éruptions cutanées) • Utilisation pendant la grossesse: possible si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels
Interactions	autres médicaments néphrotoxiques

Famciclovir	
Spéctre	HSV-1, HSV-2, VZV (identique aciclovir)
PK	A - biodisponibilité orale 70% M/E - M 10%, T1/2 élimination plasmatique 2h; T1/2 élimination intracellulaire 7-20h, E rénale 90%
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Prodrogue du penciclovir qui est la molécule active • Action identique à l'aciclovir, activité inhibitrice 100 x plus faible, stabilité + grande • Résistance croisée avec aciclovir in vitro
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne tolérance (idem aciclovir mais pas d'insuffisance rénale rapportée) • manque de recul +++ car peu utilisé

Ganciclovir (valganciclovir)	
Spéctre	Tous les herpèsvirus (y compris les HSV/VZV qui sont acyclovir-résistants)
PK	A - biodisponibilité orale ganciclovir < 10%, valganciclovir 60% D - diffusion large dont LCR (ratio concentrations 50%) et oeil M/E - T1/2 élimination plasmatique 2 à 4h, T1/2 élimination intracellulaire > 24h, E rénale > 90%
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Analogue nucléosidique (guanosine), structure proche de l'aciclovir • Ralentit l'élongation virale • 100 x plus actif sur le CMV que l'aciclovir (IC50 = 3-5,9 mol/l)
Résistance	mutation du gène de l'UL97 ou de gène de l'ADN polymérase virale
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Myélotoxicité +++ dose dépendante, réversible après l'arrêt - Neutropénie, conduisant à l'arrêt 1 fois sur 5, thrombopénies, anémies - Effet toxique additif avec médicaments hématotoxiques (immunosuppresseurs) - Surveillance hématologique, contre-indication si neutrophiles < 500/mm³ • Effets neurologiques: rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, paresthésies • Effets digestifs: nausées, perturbations bilan hépatique
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Inipénème: augmente risque convulsion • Médicaments myélotoxiques

Cidofovir	
Spéctre	HSV, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV8, adénovirus, poxvirus, polyomavirus, papillomavirus
PK	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)
PD	analogue de la <u>cytidine</u> , inhibition ADN polymérase virale
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité (tubulaire proximale) • Oculotoxicité • Neutropénie • Eruptions cutanées, alopecie
Interactions	Avec le probénécide coadministré qui inhibe sécrétion tubulaire
Foscarnet	
Spéctre	Tous les herpesvirus (y compris les HSV/VZV acyclovir-résistants), VIH, VHB +/-
PK	variabilité inter-et intra-individuelle ++ A - biodisponibilité orale 12-22%, uniquement IV D - bonne diffusion dont LCR, fixation osseuse avec relargage +/- long M/E - Décroissance plasmatique, 2 phases: t1/2 (1): 3 à 6 h puis t1/2 (2): 88 h, E rénale > 80%
PD	Analogue du pyrophosphate (inhibition ADN polymérase virale), pas de phosphorylation préalable
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale fréquente (nécrose tubulaire aiguë ou néphrite interstitielle) • Toxicité hématologique (anémie modérée très fréquente, thrombopénie, neutropénie) <ul style="list-style-type: none"> - Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphorémie fréquentes - Ulcérations muqueuses (génétales chez l'homme, rare femme) - Troubles digestifs
Interactions	Médicaments néphrotoxiques (furosémide +++)

II - Antirétroviraux



INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse)

Analogues : A (ténofovir, didanosine), C (emtricitabine, lamivudine), G (abacavir), T (zidovudine, stavudine)

Spectre	VIH-1, VIH-2, VHB (ténofovir, lamivudine, emtriciabine)
PK	<p>A - biodisponibilité entre 50 et > 90%</p> <p>D - bonne diffusion. Passage dans LCR variable zidovudine > abacavir/emtricitabine > autres</p> <p>M/E - peu métabolisés au niveau hépatique et élimination rénale (sauf abacavir, zidovudine), T1/2 plasmatique <3h, T1/2 intracellulaire 16-50h</p>
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition compétitive de la transcriptase inverse (transcr. ARN viral en ADN proviral simple brin) après phosphorylation intracellulaire (3 phosphorylations par enz cellulaires ou moins, non virales) • Résistance par mutation de la transcr. inverse
Effets indésirables (effets de classes)	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité mitochondriale (inhib. ADN polymérase gamma mitoch): myalgies, asthénie, lipotrophie, neuropathies périphériques, acidose lactique, stéatose • Hypersensibilité: risque accru si HLA-B*5701 + avec abacavir (à rechercher)
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • 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

INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)	
Névirapine, efavirenz, étravirine, rilpivirine	
Spectre	VIH-1 uniquement
PK	A - biodisponibilité variable M/E - M hépatique (CYP3A4 +++, 2C9, 2C19), E rénale faible, T1/2 plasmatique 30-60h
PD	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Éruptions cutanéomuqueuses (Stevens-Johnson, Lyell possible) • Troubles neurologiques (cauchemars, vertiges, troubles de l'humeur)
Interactions	Fréquentes: inducteurs enzymatiques >> importance dosage <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine (association CI ou non recommandé sauf avec efavirenz) • Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne • Pilules contraceptives • Statines • Antifongiques azolés • Millepertuis (CI)
IP (inhibiteurs protéase) : Darunavir, atazanavir (ritonavir)	
Spectre	VIH-1 uniquement
PK	A - biodisponibilité 80% pour darunavir (avec ritonavir) D - bonne pour darunavir ; diffusion bonne dans liquide sérial, mauvaise dans LCR pour atazanavir, M/E - M hépatique (CYP3A4), E hépatique, T1/2 6-15h
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition de la protéase virale empêchant formation des particules virales • Ritonavir = fonction booster
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Digestifs • Métaboliques: hypertriglycémie • Cristalluries, lithiases
Interactions ++++	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments actifs sur CYP3A4 ou P-glycoprotéine • Rifampicine • antifongiques azolés, macrolides, IPP, statines, immunosuppresseurs, corticoïdes, morphiniques, antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)

II (inhibiteurs de l'intégrase) Raltégravir, elvitégravir/cobicistat, dolutégravir	
Spectre	VIH
PK	A - biodisponibilité bonne PO, augmentée par prise alimentaire M/E - M CYP3A4 et UGT1A1, E hépatique, T1/2 9-12h
PD	Inhibition réversible de l'intégrase virale
EI	Troubles neuropsychiques
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition CYP3A4 et P-gp par cobicistat • Peu d'interactions (peuvent être victimes d'inhibition ou d'induction) • Certains antirétroviraux
IF (inhibiteurs de fusion) Maraviroc, enfuvirtide	
Spectre	VIH-1 et VIH-2 (tropisme CCR5) pour maraviroc, VIH-1 pour enfuvirtide
PK	A - maraviroc voie PO, enfuvirtide voie SC M/E - M CYP3A4 pour le maraviroc, peptidases pour enfuvirtide
PD	Inhibition de CCR5 (maraviroc) ou de CXCR4 (enfuvirtide)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, fatigue, diarrhées, atteinte hépatique pour maraviroc • Réaction au niveau des sites d'injections pour enfuvirtide
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments agissant sur CYP3A4 pour maraviroc: rifampicine, antifongiques azolés, clarythromycine, ritonavir • Pas d'interactions pour enfuvirtide
Prescription des ARV (reco 2018)	
2 INTI + 1 INNTI OU + 1 IP boosté par ritonavir OU + 1 II	

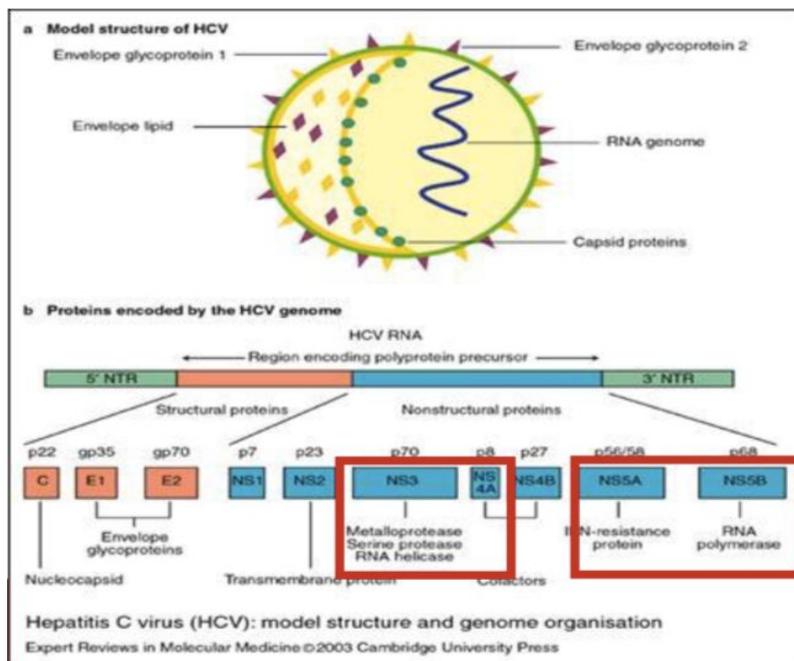
III - Antiviraux d'action directe contre les hépatites

Contre VHC

- Inhibiteurs de protéase NS3/4A (-prévir)
- Inhibiteurs de la NS5A (-asvir)
- Inhibiteurs de la NS5B (-buvir)

Autres antiviraux des hépatites

- Interféron-alpha
- Ribavirine
- INTI (cf plus haut)



Inhibiteurs de protéase NS3/4A

Siméprévir, paritaprévir/ritonavir, grazoprévir, voxilaprévir, glécaprévir

Spectre	VHC (efficacité de la molécule dépend du génotype)
PK	A - bonne biodisponibilité per Os : 50 à 70% M/E - M CYP3A4, E biliaire, T1/2 6 à 42h selon la molécule
PD	inhibition directe de la sérine protéase NS3/4A
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, céphalées, asthénie, diarrhées • Troubles du rythme cardiaque
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Siméprévir, paritaprévir/ritonavir, grazoprévir inhibe CYP3A4 • Recherche systématique des interactions lors des RCP • > si patients co-infectés VIH et traités • Statines, immunosuppresseurs, anticoagulants directs, traitement de substitution

Inhibiteurs de NS5B et NS5A	
Sofosbuvir, dasabuvir, daclatasvir, lédispavir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir	
Spectre	VHC (efficacité de la molécule dépend du génotype)
PK	A - bonne biodisponibilité per Os 50 à 70% M/E - M CYP3A4 sauf sofosbuvir et ombitasvir, E biliaire sauf sofosbuvir qui a une E rénale, T1/2 0,5 à 47h selon la molécule
PD	inhibition de la polymérase NS5B ou NS5A
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, céphalées, asthénie, diarrhées • Troubles du rythme cardiaque (sofosbuvir ++)
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Ombitasvir, dasabuvir UGT1A1 • Recherche systématique des interactions lors des RCP • Statines, immunosuppresseurs, anticoagulants directs, traitement de substitution
IFNa et PEG-IFNa	
Spectre	VHB, VHC
PK	Voie SC
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition indirecte de la réplication virale • Suppression de la prolifération cellulaire • Activités immunomodulatrices
EI IFN	• Syndrome grippal • Toxicité hématologique • Dépression
Ribavirine	
Spectre	VHC, VHE
PK	A - bonne biodisponibilité per Os 45 à 65% M/E - M important, E rénale, T1/2 longue à 300h
PD	• Analogue nucléosidique (guanosine)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Atteintes hématologiques +++ (anémie hémolytique), • anorexie • dépression • myalgies

IV - Antigrippaux

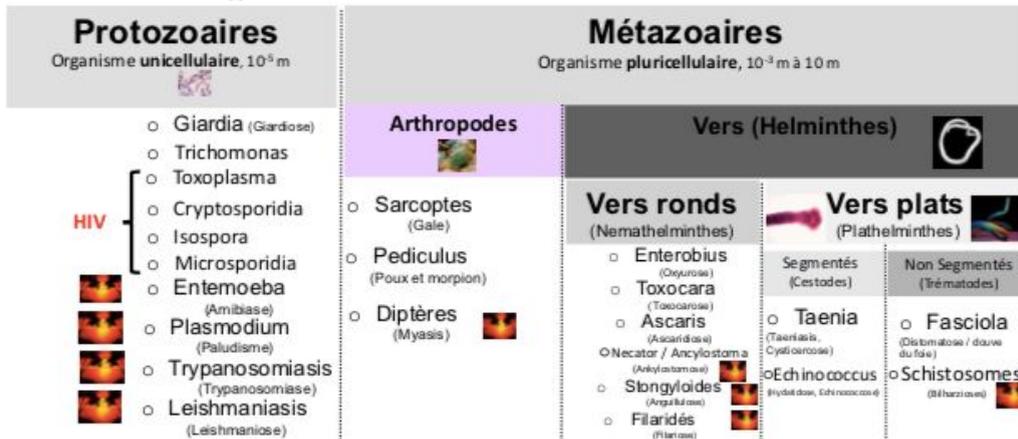
Inhibiteurs de protéase NS3/4A Oseltamivir, zanamivir

Spectre	Virus de la grippe A et B
PK	A - bonne biodisponibilité per Os 75% D - bonne diffusion M/E - E urinaire
PD	Inhibition de la neuraminidase
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Nausées, vomissements, sensations vertigineuses• Urticaire, oedème facial (zanamivir)
Interactions	<ul style="list-style-type: none">• Peu importantes et peu probables.• Adaptation à la fonction rénale pour oseltamivir
<i>NB : Amantadine n'est plus utilisée comme traitement antigrippal</i>	

Conclusion

- 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 subis une « révolution » avec l'apparition des antiviraux directs contre le VHC permettant des taux de guérison à plus de 90%
- Un certain nombre de ces médicaments présentent des interactions à connaître et à prendre en compte

Partie 3 : Antiparasitaires



I - Les antipaludéens

Schizonticides

- Dérivés quinoléiniques
 - Amino-4 quinoléines
 - Amino-Alcools
- Dérivés de l'artémisinine
- Antimétabolites (Folates)
- Antibiotiques
- Naphtoquinone

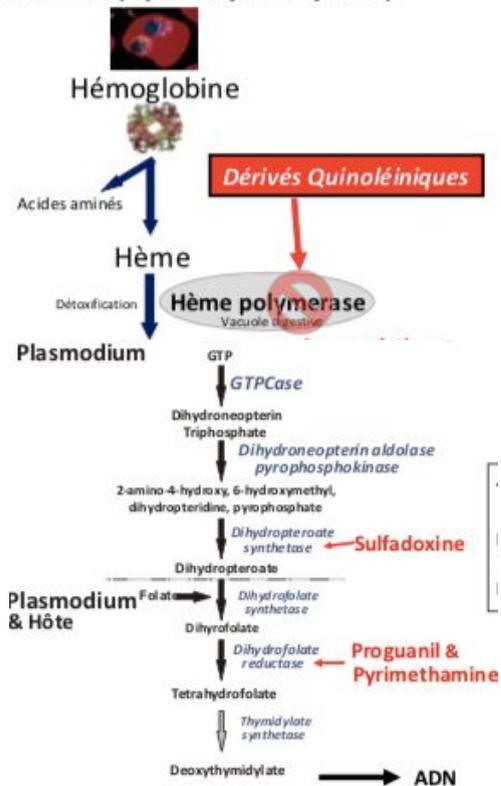
Gamétocidocycles (hypnozoitocycles)

- Dérivés quinoléiniques → Amino-4 quinoléines (dont Méfloquine)

Mécanisme d'action

- Dérivés quinoléiniques et dérivés artémisinine : interférence avec l'utilisation de l'Hb par les parasites avec accumulation de métabolites toxiques (catabolisme hémoglobine)
- **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 sous-unité 30S du ribosome)

Plasmodium (Cycle Erythrocytaire)



Mécanismes de résistance

- Dérivés quinoléiniques : Emergence lente mais certaine => inquiétude. ↘ accumulation vacuole digestive, efflux par parasite
- **Anti-folique et anti-folinique, naphtoquinone** : rapide, donc pas en monothérapie, mutation de la cible (dihydroptéroate synthétase, dihydrofolate réductase)
- Dérivés artémisinine : non
- Antibiotiques : non pour le paludisme

Caractéristiques pharmacologiques des antipaludéens

Chloroquine	
PK	<p>A - Très bonne biodisponibilité</p> <p>D - Fixation dans tissus contenant mélanine (peau, rétine) et GR</p> <p>M/E - Rénale après métabolisme hépatique : (70% inchangé, 30% métabolisé), T1/2 10-30 h</p>
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Apparition de nombreuses résistances chez P. Falciparum • Début d'apparition de résistances chez P. Vivax (Papouasie-Nouvelle-Guinée, Indonésie, Myanmar et Vanuatu)
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées, troubles digestifs, fatigue (fréquent) • Dommages rétinien (prolongé), vision floue, trouble accommodation • Réaction psychotique • Toxidermie, prurit (peau noire), dépigmentation cheveux • Collapsus cardio-vasculaire, allongement QT (surdosage)
CI	En cas de psoriasis, porphyrie, problèmes rétinien (décompensation)
Méfloquine	
PK	<p>A - Très bonne biodisponibilité (>85%)</p> <p>D - Très bonne distribution tissulaire et dans GR</p> <p>M/E - Métabolisme hépatique, T1/2 2-4 semaines</p>
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace sur la plupart des P. Falciparum résistant à la chloroquine • Emergence de résistance chez P. Falciparum (résistance croisée avec Halofantrine)
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles psychiatriques, idée suicidaire, convulsions, neuropathies • Troubles digestifs, vision floue (fréquent, bénin) • Allongement QT
Intéactions	<ul style="list-style-type: none"> • PK : inducteurs 3A4 (Rifampicine, efavirenz => sous-dosage), inhibiteurs 3A4 (triazolés => surdosage) • PD : allongement du QT → CI avec Halofantrine / précaution d'emploi avec les médicaments allongeant le QT, hypoK • Convulsions : précaution d'emploi si associé médicament baissant le seuil épiléptogène (imipraminiques, IRS, neuroleptiques, chloroquine, bupropion, tramadol)

Quinine	
PK	A - Très bonne biodisponibilité D - Faible diffusion dans LCR mais bonne ds GR M/E - Métabolisme hépatique, élimination 80% biliaire, 20% rénale inchangée
Rés.	Efficace sur la plupart des P. Falciparum résistant à la chloroquine
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie (augmentation sécrétion insuline par pancréas) • Cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, trouble de la vision, baisse acuité auditive, nausées et diarrhées) • Allergie, toxidermie • Convulsions • Allongement QT • Anémie (hémolytique aigue surtout si déficit G6PD), thrombopénie • Paralyse, aggravation myasthénie • Dysphorie : « ivresse quinique » • Effet quinidine-like (surdosage, IV) : hypotension, trouble conduction, tachycardie ventriculaire
Rq	Posologie à ajuster en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique
Dérivés de l'artémisine (artésunate IV, arthéméter PO)	
PK	A - Bonne biodisponibilité D - Bonne distribution dans GR M/E - Métabolisme hépatique, T1/2 1-2 heures (intérêt association, luméfanthrine T1/2 2 j) => Dihydroartémisine (actif)
Rés.	Non, les plus efficaces pour réduire parasitémie
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Très bien toléré • Hématologique (↓ réticulocytes et neutrophiles, hémolyse retardée) • Perturbation du bilan hépatique • Douleurs abdominales, fièvre, diarrhée • Risque toxicité neurologique (chez animal à forte dose, ø retrouvé chez homme)
Rq	Pas de nécessité ajustement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
Antifolates (proguanil) + naphtaquinone (atovaquone)	
PK	A - Biodisponibilité médiocre (améliorée par l'alimentation, Atovaquone 20-25%) D - Très bonne distribution dans GR M/E - Hépatobiliaire inchangé T1/2 2-3 j (Atovaquone), Mixte T1/2 12-15h (Proguanil)
Rés.	Très rare (en cas d'association, émergence rapide si monothérapie)
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Excellente tolérance (autant d'EI que chez les placebo en préventif) • Nausées, douleurs abdominales • Céphalées, asthénie, prurit, fièvre, toux • Possible hématotoxicité et perturbation bilan hépatique
CI	En cas d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 ml/min)

Doxycycline	
PK	A - Très bonne biodisponibilité D - Très bonne diffusion tissulaire et intracellulaire M/E - Mixte hépatique et rénale se compensant, T1/2 16-22 h
Rés	Non pour le paludisme
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Photosensibilisation • Toxidermie • Hématotoxicité • Douleurs abdominales, nausée, diarrhée, dysphagie, oesophagite
CI	<ul style="list-style-type: none"> • Risque HTIC (Rétinoïdes) • Décoloration des dents (Enfant < 8 ans) • Femme enceinte (> T2, anomalie bourgeon dentaire et dyschromie dentaire)
Int°	PK : Diminution biodisponibilité (↑ pH gastrique, chélation par sel de Fe, Al, Mg, Ca)

II - Autres antiparasitaires: protozoaires (hors paludisme)

Nitro-imidazolés : métronidazole, tinidazole	
Spéctre	Giardia, Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica
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)
PK	A - Très bonne biodisp (>90-95%), PO, topique et IV D - Très bonne ds tissus (foie), LCR, liquide séminal et sécrétion vaginale M/E - rénale après métabolisme hépatique, T1/2 6-8h (Metro) et 12h (Tinidazole)
PD	Bactéricide. Résistance peu rapportée, différents mécanismes potentiellement impliqués (cf ATB) : <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation efflux- Diminution capacité d'activation du métronidazole en métabolites toxiques • Augmentation capacité de destruction des radicaux libres par le micro-organisme • Augmentation capacité de réparation de l'ADN
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Très bonne tolérance • Troubles digestifs bénins • Goût métallique • Rare cas neutropénie ou neuropathie
Intéact°	Concentration diminuée en cas d'association avec inducteurs enzymatiques (Rifampicine ...)
Rq	Posologie à ajuster en cas d'insuffisance rénale très sévère (DFG <15 ml/min) ou d'insuffisance hépatique très sévère

Nitro-imidazolés : métronidazole, tinidazole	
Spectre	Toxoplasma gondii, Plasmodium
Mécanisme d'action	Antimétabolite interagissant avec le métabolisme du folate du parasite et donc de la synthèse des bases puriques
PK	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)
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Hématologique (faire NFS++) : neutropénie, anémie surtout si déficit G6PD, intérêt supplémentation acide folinique pour prévention hématotoxicité • Tb digestifs • Toxidermie (Sulfadiazine) • Photosensibilisation (Sulfadiazine) • Lithiases urinaires (Sulfadiazine) → prévention par diurèse alcaline abondante
Intéact°	<ul style="list-style-type: none"> • Hématotoxicité ↑ si association antifolates • ↑ Anémie si associé à Zidovudine
CI	En cas IR sévère ou IH sévère (DFG 30 à 90 ml/min)
Rq	Posologie à ajuster en cas d'insuffisance rénale légère à modérée

III - Helminthes

Albendazole	
Spectre	Giardia, Trichomonas, Microsporidia, cestodes
Mécanisme d'action	Empêche la polymérisation des microtubules des parasites, en antagonisant la β- tubuline parasitaire (>> homme) : blocage des mécanismes d'absorption nutritive des vers dont le glucose.
PK	A - mauvaise biodisp (5%) mais non nul ! (traitement infestation systémique possible par voie PO) D - Bonne diffusion tissulaire (hépatique) et LCR M/E - hépato-bilaire avec un métabolite actif, T1/2 8-12h
Résistance	Pas d'efficacité sur fasciola hepatica (douve du foie)
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Très bonne tolérance • Tb digestifs • Hématotoxicité (traitement prolongé) • Toxicité hépatique (traitement prolongé)

Praziquantel	
Spectre	Schistosomes (bilharziose), 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
PK	A - Bonne biodisponibilité (> 70%), PO D - Bonne diffusion tissulaire et dans LCR (neurocysticercose) M/E - rénale et biliaire sous forme métabolisé, T1/2 2h et 4-6h pour métabolites
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs, myalgies, arthralgies, prurit, fièvre, liés à la réaction immunitaire de l'hôte • Epilepsie et convulsions (initiation traitement neurocysticercose)
Intéract°	Inducteurs enzymatiques : rifampicine [CI], carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone
CI	<ul style="list-style-type: none"> • Cysticercose oculaire (risque cécité, réaction immunitaire hôte) • Rifampicine

Ivermectine	
Spectre	Sarcoptes, Pediculus, Strongyloides, Filaridés
Méca. d'action	Ouverture des canaux chlore (glutamate dépendant), uniques aux nématodes et aux arthropodes => paralysie des activités pharyngées, critiques à leur survie.
PK	A - Bonne biodisp, PO D - Bonne diffusion tissulaire M/E - Hépto-biliaire stricte, T1/2 50h
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne tolérance • Troubles digestifs, myalgies, arthralgies, prurit, fièvre, perturbations du bilan hépatique, hyper-éosinophilie liés à la réaction immunitaire de l'hôte suite à la destruction des parasites

Conclusion

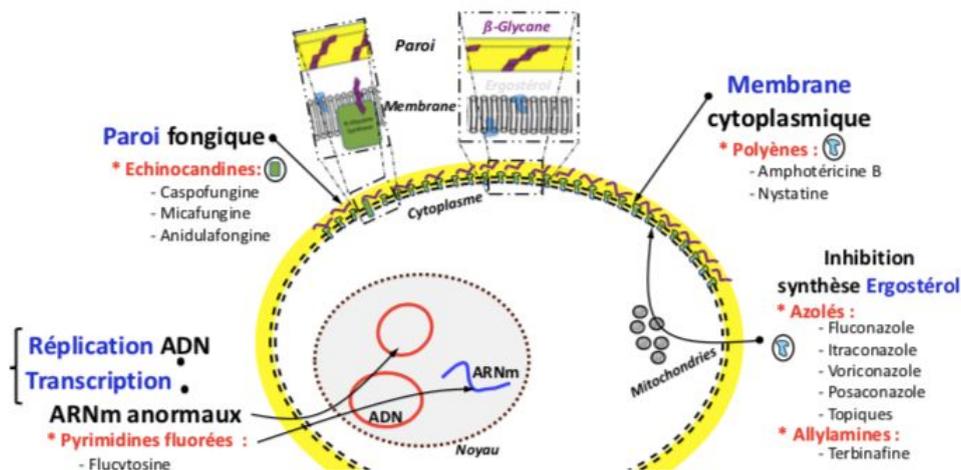
- Les antipaludéens sont au 1er rang des antiparasitaires
- Cependant, d'autres molécules sont utilisées fréquemment, pour réaliser un «déparasitage» avant l'administration d'immunosuppresseurs, pour traiter la gale en institution, pour traiter des poux...
- Le traitement spécifique des autres helminthiases est souvent du ressort du spécialiste

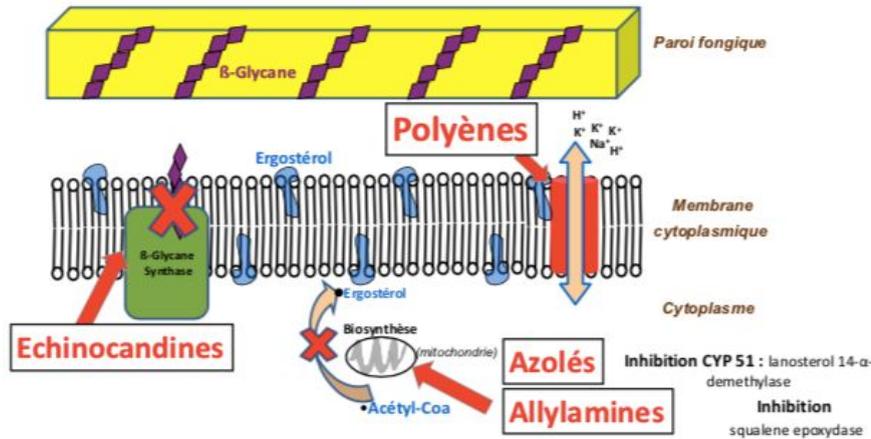
Partie 4 : Antifongiques

- Infections fongiques représentent 5 à 10% des infections dans les pays développés
- Elles sont en augmentation en raison des pratiques médicales et chirurgicales (prothèses, immunodépression, antibiothérapie à large spectre)

Trois grandes familles de champignon (en fonction de la morphologie)			
Levures : unicellulaire	Filamenteux : pluricellulaire	Dimorphique : Filaments (culture)/ Levures (tissus)	Autres :
<ul style="list-style-type: none"> • Candida • Cryptococcus • Malassezia 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillus • Dermatophytes • Fusarium 	<ul style="list-style-type: none"> • Histoplasma • Coccidioides • Blastomyces 	Pneumocystose

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
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 d'immunosuppression (hémopathies, transplantation, VIH, diabète, greffe de moelle, neutropénie, chimiothérapie, corticothérapie) • Rupture de la barrière cutané-muqueuse (brûlures sévères, cathéters vasculaires, alimentation parentérale, dialyse, chirurgie abdominale) • Traitement systémique prolongé, restauration immunité et traitement des facteurs favorisants ou déclenchants





Spectre des principaux antifongiques

Différents Antifongiques	AmphoB	5FC	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
LEVURES							
Candida Albicans	Actif Fongistatique	Inactif	Actif Fongistatique				
Candida Tropicalis, Parapsilosis, Dubliniensis, lusitaniae	Actif Fongistatique	Inactif	Actif Fongistatique				
Candida Krusei	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Candida Glabrata	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Cryptococcus Neoformans	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
FILAMENTEUX							
Aspergillus Fumigatus	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Aspergillus Niger, Flavus	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Aspergillus Terreus	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Fusarium spp.	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Zygomycètes (Mucorales)	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Dermatophytes	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
DIMORPHIQUES							
Histoplasma Capsulatum	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Coccidioides immitis	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique
Blastomyces dermatidis	Actif Fongistatique	Inactif	Inactif	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique	Actif Fongistatique

 Actif Fongicide
 Actif Fongistatique
 Activité aléatoire/partielle
 Inactif

Polyènes (amphotéricine B, nystatine)

Spectre	très large
PK	A - Très faible biodisponibilité / topique (PO), systémique (IV) D - Bonne dans liquide et tissus / mauvaise dans l'œil et LCR (mais efficacité clinique) M/E - Peu connue, varie peu en cas IR ou IH, T1/2 plusieurs jours => 1*/j ou 1*/2-3j
PD	Fongicide, concentration-dépendante, effet post-antifongique Résistance : exceptionnelle malgré un peu plus de 50 ans d'utilisation
Indication	<ul style="list-style-type: none"> Traitement topique des candidoses buccales et génitales Traitement parentéral d'infections systémiques à Candida, Cryptococcose, Mucormycose, Neutropénie fébrile (probabiliste), Aspergillose (2nd intention), Dimorphiques
EI	<ul style="list-style-type: none"> Très mal tolérée

	<ul style="list-style-type: none"> • Lors de la perfusion : fièvre, spasmes, veinites, céphalées, vomissements, hypoTA; surtout si administration rapide => perfusion lente • Déséquilibre ioniques (hypokaliémie, hypomagnésémie): surveillance par ionogramme • Perturbations bilan hépatique (surveillance) • Anémies (NFS) surtout si associé à Zidovudine (AZT) • Insuffisance rénale, irréversible si dose cumulée > 4-5 g, Fungizone® (créatininémie); meilleure tolérance des formes lipidiques (Ambisome®, Abelcet® ; Efficacité =, <30ml/min)
Interact°	<ul style="list-style-type: none"> • Entre différentes molécules allongeant le QT ou provoquant hypokaliémie (Ampho B) => Ampho B et anti-émétiques/ quinolones/macrolides => Ampho B et diurétiques hypokaliémisants, corticoïdes • Entre différentes molécules néphrotoxiques (Ampho B) => Association Ampho B/ aminosides/ Tacrolimus ou Ciclosporine • Entre différentes molécules hématotoxiques (Ampho B / 5-Flucytosine) => Association Ampho B/ Zidovudine ou 5-Flucytosine/Zidovudine
Triazolés systémiques (Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole)	
Spectre	Fluconazole (Candida A + Crypto. + Dimorphiques) < Itraconazole (+ Aspergillus) < Voriconazole (+ Candida non A.+ Fusarium) < Posaconazole (+ Zygomycètes)
Indicat°	<ul style="list-style-type: none"> • Infections systémiques Candida A (Fluco), Cryptococcose (Fluco) et Aspergillus (Vorico) • Traitements topiques (autres azolés avec faible/non diffusion systémique)
PK	<p>A - Bonne biodisponibilité, variable : Fluco/Posaco (>90%) > Vorico (70%) > Itra (30 gelu -70% solu)</p> <p>D - Extracellulaire liquidienne et LCR (Fluco, Vorico) / Tissulaire, os (Itra, Posaco)</p> <p>M/E - hépatobiliaire (sauf fluco), T1/2 > 24h sauf Voriconazole (6h)</p>
PD	<p>Fongistatique</p> <p>Résistance : Augmentation production cible (amplification génique ou surexpression ERG11). Modification de la cible (ERG11; lanosterol 14-α-demethy)</p>
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Bien tolérée • Effets gastro-intestinaux bénins (les plus fréquents) • Allergie, toxidermie • Toxicité hépatique ++ (surveillance) • Très nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques <ul style="list-style-type: none"> - inhibiteurs et substrats CYP 450 3A4 (Itra, Vorico, Posaco) - inhibiteurs CYP 450 2C9 (Fluco) - Voriconazole * Toxicité oculaire : troubles visuels * Toxicité neurologique : confusions, hallucinations

	<ul style="list-style-type: none"> * Phototoxicité • Itraconazole : toxicité cardiaque
CI	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Associations médicamenteuses qui donnent lieu à des interactions

Échinocandines (caspo-, mica-, anidula- fongine)

Spectre	Candida spp., Aspergillus spp. (pas actifs sur les mucorales)
Indicat°	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement parentéral d'infections systémiques à Candida (et Aspergillus) • Traitement probabiliste des neutropénies fébriles
PK	<p>A - Très mauvaise biodisponibilité <5% PO / IV</p> <p>D - Bonne dans tissus; mauvaise dans œil, os et LCR</p> <p>M/E - Métabolisme et/ou Elimination hépato-biliaire, T1/2 10-24 heures</p>
PD	<p>Fongicide sur Candida, fongistatique sur Aspergillus</p> <p>Résistance : Mutation cible β-(1,3)- D-glucane synthase</p>
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Très bien tolérée (< 3% de personnes ayant du arrêter ces traitements pour EI dans les essais) • Effets gastro-intestinaux bénins (les plus fréquents) • Thrombophlébite • Toxicité hépatique (surveillance)

5-Flucytosine

Spectre	Etroit, en association à l'Ampho B ou au Fluconazole dans la cryptococcose
PK	<p>A - Très bonne biodisponibilité</p> <p>D - Bonne liquidienne (LCR ++), os, bile</p> <p>M/E - Rénale inchangée, T1/2 3-6 heures => plusieurs */j</p>
PD	<p>Plutôt fongistatique</p> <p>Résistance : RAPIDE +++ / JAMAIS EN MONOTHERAPIE. Mutation cible (Cytosine perméase, cytosine désaminase, Thymidilate synthase ...)</p>
EI	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux bénins (les plus fréquents) • Hématologique (thrombo- et neutro-pénie, anémie surtout quand associé à Zidovudine) → Nécessité surveillance : NFS-plaquette, surveillance taux sérique Flucytosine • Toxicité hépatique (surveillance)

Allylamines (terbinafine)	
Indicat°	Pour les dermatophytoses cutanées, les onychomycoses et les candidoses cutanées
PK	A - Bonne biodisponibilité (70%) D - Lipophile et kératinophile M/E - 70% rénale sous forme métabolisés, T1/2 17 heures
PD	Fongicide
EI	• Effets gastro-intestinaux bénins (les plus fréquents) • Toxicité hépatique • Allergie et Toxidermie • Trouble du goût

Interactions médicamenteuses

1) Pharmacocinétiques au niveau ...	
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 ↑
Métabolisme	• Inhibiteurs CYP
2) Pharmacodynamiques entre antifongiques...	
Antagonisme	Entre deux antifongiques agissant sur la même cible => Polyènes et triazolés (diminution production ergostérol)
Synergie	Entre deux antifongiques pour obtenir une meilleure efficacité fongicide => Polyènes et flucytosine sur candida et cryptococcus => Triazolés et flucytosine sur candida et cryptococcus
3) Pharmacodynamiques avec d'autres molécules ...	
4) Interactions médicamenteuses avec les azolés (inhibiteurs CYP3A4)	
<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 	

PS : Se méfier des interactions médicamenteuses avec les azolés

2. Anti-inflammatoires

Partie 1 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

I – Introduction

AINS → prévenir ou contenir les manifestations inflammatoires, action symptomatique +++, classe pharmacothérapeutique hétérogène, très utilisée +++ (prescription + automédication)

Propriétés communes :

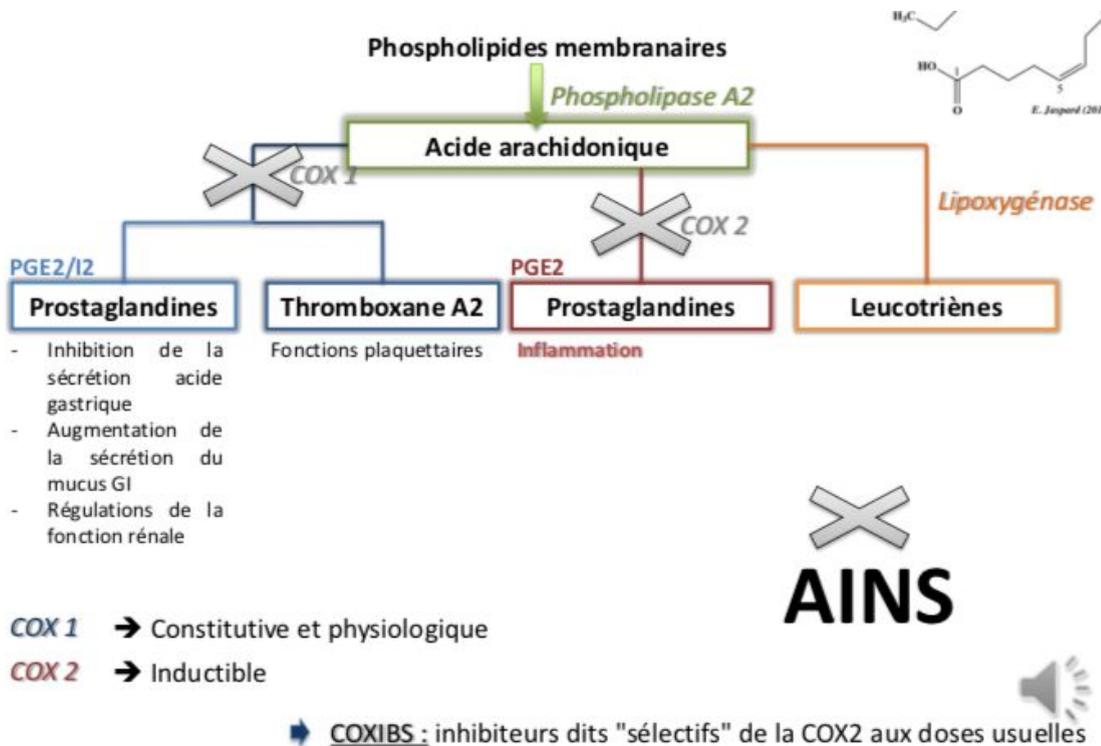
- anti-inflammatoires - antalgiques
- antipyrétiques - anti-agrégants plaquettaires (excepté coxibs)

Effets indésirables et interactions +++

II – Classes pharmacologiques

- Dérivés de l'**acide salicylique** : aspirine
- **Fénamates** : acide méfénamique
- Dérivés de l'**acide propionique** : Ibuprofène, Naproxène, Kétoprofène, Fénoprofène, Acide tiaprofénique, Alminoprofène, Dexkétoprofène
- **Coxibs** : Célécoxib, Parecoxib, Etoricoxib
- **Oxicams**: Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam
- Dérivés de l'**acide acétique** : Indométacine, Sulindac, Diclofenac, Etodolac, Aceclofenac
- **Autres** : Nabumétone, Acide niflumique, Glucosamine, Diacéréine, Morniflumate, Chondroïtine sulfate, Insaponifiables d'avocat et de soja

III- Mécanismes d'action



- antalgique/ antipyrétique : atténuation des douleurs d'origine périphérique + abaissement du seuil du thermostat hypothalamique
- dysménorrhée
- anti-inflammatoire : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant les prostaglandines (VD, œdème, douleur) sans effet sur les processus entraînant des lésions tissulaires chroniques

=> inhibition de la formation des prostaglandines

- anti-agrégant plaquettaire => inhibition de la formation du thromboxane

NB : les coxibs sont dénués d'effet antiplaquettaire à dose usuelle

IV – Données pharmacocinétiques

A - Dérivés de l'acide salicylique à aspirine = acide acétylsalicylique

Acide acétylsalicylique → hydrolyse → acide salicylique (actif)

T max (VO)	15 à 40 minutes
Biodispo	= 60% (< 500 mg) et 90% (>1g)
Métabolisme	Glucuronoconjugaison pour aspirine
Elimination	Urinaire (métabolite glucuronoconjugué ou ac. salicylique +/- ac. salicylurique, ac. gentésique)
½ vie terminale	Aspirine : 15 à 20 minutes / Ac Salicylique : 2 à 4h

→ Risque faible d'interaction pharmacocinétique

B - Dérivés de l'acide propionique

	Dérivés de l'acide propionique			
Tmax (VO)	<u>Ib</u> : 1h30 <u>Fl</u> : 1h30	<u>Ké</u> : 3 à 6 h (selon galé.) <u>Dex</u> : 0,5 h	<u>Na</u> : 5h <u>Al</u> : 0,5 à 1h30	<u>Fé</u> : 2h <u>Ac. Tia.</u> : 1h
Biodisponibilité (%)	<u>Ib</u> : 80 % <u>Fl</u> : ?	<u>Ké</u> : ? <u>Dex</u> : ?	<u>Na</u> : 100 % <u>Al</u> : ?	<u>Fé</u> : 3 j (SC) <u>Ac. Tia.</u> : 4 à 7 j (SC)
Métabolisme/élimination	Méta* → +++ glucuronoconjugaison ± oxydation (90 %) ou déméthylation (Na, Al) ± acétylation (Al) E* → urinaire (métabolites glucuronoconjugués >90 %)			
Demi-vie terminale	<u>Ib</u> : 2 h <u>Fl</u> : 3h30 à 4h	<u>Ké</u> : 1,5 à 2h <u>Dex</u> : 1,7 h	<u>Na</u> : 15 à 15h (f° dose) <u>Al</u> : 3 à 5 (f° âge)	<u>Fé</u> : 3 h <u>Ac. Tia.</u> : 1,5 à 2,5h

→ Risque faible d'interaction PK

C- Coxibs

	Célécoxib	Parécoxib → valdécoxib	Etoricoxib
Tmax	2 à 3 h (VO)	30 min (IV) 1h (IM)	1 h
Biodisponibilité (%)	?	100 % (IV)	≈ 100 % (VO)
Métabolisme/élimination	Méta° → CYP2C9 → 3 méta. inactifs E° → hépatique ++	Méta° → CYP2C9 et 3A4 ± glucuroconjugaison E° → hépatique +++	Méta° → CYP3A4 ++ → 5 méta. inactifs E° → hépatique ++ & urine (métabolites)
Demi-vie terminale	8 à 12 h	22 min (valdécoxib : 8h)	22 h

→ polymorphisme génétique et IH sévère

D- Oxicams

	Piroxicam	Ténoxiam	Méloxiam
Tmax	50 min (VO et rectale)	1 à 2 h	2 à 6 h (f° galé)
Biodisponibilité (%)	?	?	89 % (VO) 100 % (IM)
Métabolisme/élimination	Méta° → CYP2C9 + glucuroconjugaison E° → hépatique ++ & urine (métabolites)	Méta° → CYP +++ E° → hépatique ++ & urine (métabolites)	Méta° → CYP2C9 ± 3A4 → 4 méta. inactifs E° → hépatique ++ & urine (métabolites)
Demi-vie terminale	50 h	70 h	20 h

→ polymorphisme génétique et IH sévère

E- Dérivés de l'acide acétique

	Indométacine	Sulindac	Diclofénac	Etodolac	Acédofénaç
Tmax	2 h	?	2 h (VO)	1 h	1 à 3 h
Biodisponibilité (%)	100 %	90 %	50 % (VO)	100 %	100 % (VO)
Métabolisme/élimination	Méta° → non conjugués E° → fécès (1/3) & urine (2/3)	Méta° → Thiométhylsulindac (actif) + d. sulfone (inactif) + glucuroconj° E° → hépatique & urine (méta.)	Méta° → Hydroxyilat° + méthoxyilat° + glucuroconj° E° → hépatique ++ & urine (métabolites)	Méta° → Hydroxyilat° + glucuroconj° E° → fécès (1/4) & urine (3/4)	Méta° → Hydroxyilat° E° → urine (métabolites ++)
Demi-vie terminale	2,6 à 11,2 h	8 h (16 h pour le d. thiométhyl)	1 à 2 h	7 h	4 h

F- Fénamates

	Acide méfénamique
Tmax (VO)	2 h
Biodisponibilité (%)	?
Métabolisme/élimination	Méta° → CYP2C9 (Hydroxylat° + méthoxylat°) → 2 métabolites inactifs + glucuroconj° E° → fécès (<1/3) & urine (2/3)
Demi-vie terminale	2 à 4 h

→ polymorphisme génétique et IH sévère

V – Principaux effets indésirables

- **Troubles gastro-intestinaux** (nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, **saignements/ hémorragies** digestives patentes ou occultes responsables d'une anémie ferriprive, **ulcère** gastro-duodéal, **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)
- * **Forme grave de déficit en G6PD + doses élevées d'acide acétylsalicylique = hémolyses**
- Saignements (digestifs, métrorragies, ménorragies)
- **Éruptions cutanées (toxidermies** retardées parfois **grave** : DRESS, Lyell/SJ)
- **Réactions immédiates** (urticairer, œdème, prurit, dyspnée, troubles hémodynamique, ...): **anaphylactoïde, anaphylactique**
- Aspirine : syndrome de Reye chez l'enfant
- COXIB : ↑ troubles cardiovasculaires (car pas d'effet anti-plaquettaire contrairement à l'aspirine)

VI – CI

- Allergie connue aux AINS ou à l'aspirine
- Ulcère gastro-duodéal en évolution
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- **Antécédents** récents de **rectites ou rectorragies** (pour les suppositoires)
- **Grossesse** (au premier trimestre et **formellement** au 3ème trimestre) et **allaitement**
- Enfants < 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

VII – Interactions pharmacologiques

→ risque faible d'interaction PK mais interaction PD +++

AINS entre-eux	↗ du risque digestif et hémorragique
AVK	↗ du risque hémorragique
Héparines	
IRSS	
Anti-agrégants	↗ du risque plaquettaire hémorragique
Diurétiques, IEC	↘ de la filtration glomérulaire par ↘ 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 « et déplacement de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques ». Risque de surdosage
Bêta-bloquants	↘ de l'effet anti- hypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS

VIII - 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 cardiovasculaire avec arrêt cardiaque

Signes biologiques :

Altération des fonctions rénales et hépatiques, hypoprothrombinémie, 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

Partie 2 : Corticoïdes

Introduction

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 bénéfice-risque favorable

Historique

- 1949: découverte des propriétés anti-inflammatoires de l'hydrocortisone à doses supra-physiologique dans la polyarthrite rhumatoïde « le miracle »
- 1950: prix Nobel de Médecine pour Hench, Kendall et Reichstein

Mais... découverte des limites

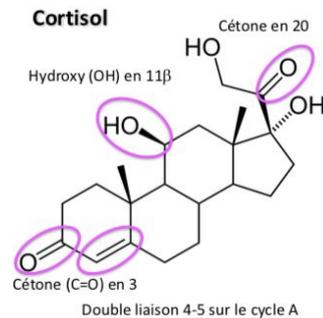
- **Effet suspensif**: rechute à l'arrêt
- **Effet rebond** si arrêt brutal: exacerbation de la maladie
- **Tolérance** (nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet)
- Effets indésirables au long cours, mauvaise réputation !!!

Décision d'une corticothérapie : équilibre entre activité anti-inflammatoire nécessaire et suffisante et effets indésirables tolérables souvent évitables ou minimisés

Relation structure-activité

Corticostéroïdes naturels (surrénales):

- activité glucocorticoïde prédominante (cortisol)
 - activité minéralocorticoïde prédominante (aldostérone)
- Cortisol → synthèse de dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes)
- durée d'action plus longue
 - activité anti-inflammatoire plus importante
 - activité minéralocorticoïde moindre



Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde : modifications chimiques

Augmentation de la **sélectivité**, la **biodisponibilité** et l'activité **anti-inflammatoire**

Double liaison 1-2

Méthylation en 6a

Double liaison en D3

Hydroxy en 17 et en 21

Halogénéation: Fluor ou chlore en 6a ou 9a

Estérification en 16, 17 ou 21

Principaux corticoïdes utilisés par voie générale

• Molécules les plus maniables par voie générale : durée de l'effet anti-inflammatoire de 12 à 36 heures

- Prednisone (Cortancyl*) 0,8 mg méthylprednisolone \Leftrightarrow 1 mg prednisone
- Prednisolone (Solupred*) 4 mg méthylprednisolone \Leftrightarrow 5 mg prednisone
- Méthylprednisolone (Solu-Médrol*)

Mécanismes d'action : récepteur aux glucocorticoïdes

- Récepteur intracellulaire, appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (*progestérone, oestrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D*).
- Exprimé dans tous les tissus, densité variable selon la cellule et la concentration de ligand

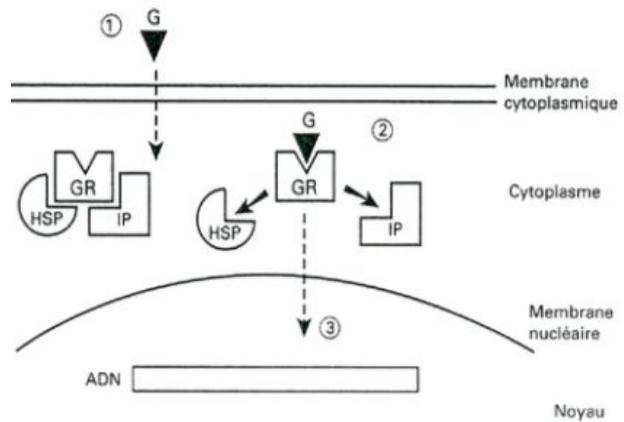
Liaison glucocorticoïde-récepteur : activation, passage dans le noyau

Action directe sur la transcription

- ↗ transcription de gènes de protéines anti-inflammatoires
- ↘ transcription de gènes de protéines pro-inflammatoires

Action indirecte sur les facteurs de transcription AP1 et NFκB

Effets non génomiques : structure chromosomique



Propriétés pharmacodynamiques	
Cibles à l'échelon moléculaire	Cibles à l'échelon cellulaire
<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines - Inhibition transcription cytokines pro-inflammatoires - Stimulation cytokines immunosuppressive • Médiateurs de l'inflammation : inhibition • Molécules d'adhésion : inhibition 	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules sanguines de la lignée blanche: macrophage, PNB, PNE, mastocytes, lymphocytes • Cellules endothéliales • Fibroblastes → Effet inhibiteur sur production, fonctions
Activités utilisées en thérapeutiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Activité anti-inflammatoire +++ : effet recherché • Activité anti-proliférative : effet recherché, effets indésirables • Activité immunosuppressive : effet recherché, effets indésirables 	
Effets indésirables : 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 • Effets sur le système nerveux central
... minéralocorticoïde	<ul style="list-style-type: none"> • augmentation de la réabsorption tubulaire de Na⁺, excrétion rénale de K⁺ et d'eau

Pharmacocinétique	
Absorption	<ul style="list-style-type: none"> • prednisone (Cortancyl®) : rapide environ 80%, transformée (11b-hydroxylation hépatique) en prednisolone m. actif, • Métsulfobenzoate de prednisolone (Solupred®) moins bien absorbé, biodisponibilité inférieure
Fixation protéique :	Circulation sous forme liée 80-90%, 2 protéines de transport: <ul style="list-style-type: none"> • albumine : forte capacité, faible affinité • transcortine ou "Cortisol Binding Globulin" (CBG): faible capacité, forte affinité
Métabolisme	mal connu principales enzymes : 11b-hydroxystéroïde-deshydrogénase et 20 céto-stéroïde réductase, 6b-hydroxylation voie mineure mais dépendante du CYP3A4 (méthylprednisolone)
Elimination	la demi-vie d'élimination plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable, de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

Interactions médicamenteuses	
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Hypokaliémie : risque si association à des médicaments hypoK (ex : diurétiques), risques liés à hypoK (torsade de pointe, digitaliques) • Equilibre glycémique : modification de l'effet des hypoglycémiants
PK	<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><u>PS</u> : autres voies d'administration que la corticothérapie générale → inhalée (80% sur l'oropharynx, 10% sur le plastique, 10% sur les bronches, 1% passage systémique), passage systémique parfois significatif à prendre en compte, voie cutanée (dermocorticoïdes), infiltrations intra-articulaires...</p>	

Indications de la corticothérapie générale	
Maladies inflammatoires systémiques	<ul style="list-style-type: none"> • lupus érythémateux systémique • dermato-polymyosite • polyarthrite rhumatoïde • pseudo-polyarthrite rhizomélique • maladie de Still • spondylarthrite ankylosante • sarcoïdose sévère • rhumatisme articulaire aigu
Vascularites sévères	<ul style="list-style-type: none"> • périartérite noueuse • granulomatose de Wegener • maladie de Horton • mal. Behçet • Churg et Strauss • vascularites allergiques systémiques
Dermatoses inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

Maladies néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphomes, myélomes • Prévention des vomissements au cours des chimiothérapies • Hypercalcémie, oedème cérébral d'origine tumorale,...
Atteintes inflammatoires pleurales	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme, bronchopathies chroniques • Pneumopathie d'hypersensibilité, hémorragies alvéolaires • fibrose interstitielle idiopathique, pleurésies et/ou péricardites non bactériennes.
Affections neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Paralysie faciale a frigore • Sclérose en plaques • Traumatismes médullaires • Myasthénie grave
Substitution hormonale	Insuffisance surrénale chronique (hydrocortisone orale) aiguë (HSHC parentérale)
Autres indications	<ul style="list-style-type: none"> • Colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune • Prévention et traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose lipoïdique, • Purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, uvéïte, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de de Quervain.
Indications controversées	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire aigü • Affections allergiques ORL, respiratoires • Sclérodermie • Syndrome de Gougerot-Sjögren

Modalités d'utilisation par voie générale:

- Posologies fonction du terrain, de l'indication, <10 mg/jour (atteintes inflammatoires articulaires), 3 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'enfant), 1 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'adulte) → dose « d'attaque » puis diminution
- Durée fonction de l'indication ainsi que de la réponse thérapeutique

Décroissance

Contrôle de la maladie (1 à 2 mois). Diminution de 10% tous les 10 jours.

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

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"

Indications : pathologies très évolutives avec un risque vital ou fonctionnel à très court terme

Posologie : de 250 à 1000 mg de méthylprednisolone (Solu- médrol) en 1 heure, 3 jours consécutifs

Surveillance clinique en milieu hospitalier nécessaire

Efficacité et tolérance > traitement classique non clairement prouvée

Intérêt: sélectionner les maladies et/ou malades "cortico- sensibles" et "corticorésistants", permettant ainsi d'anticiper sur l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement prolongé.

Effets indésirables

Terrain (âge, antécédents pathologiques, maladie) / posologie quotidienne, durée du traitement, dose totale / Voie et mode d'administration

Effets liés aux propriétés pharmacologiques, prévisibles +++

• **Hypercorticisme iatrogène**

- Obésité facio-tronculaire, aspect « cushingoïde »
- Diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- Hyperlipidémie
- Hypercatabolisme protidique
- 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

- Insuffisance surrénale aiguë
- Reprise évolutive de l'affection initiale
- Hypertension intra-crânienne bénigne de l'enfant

• **Accidents digestifs**

- Ulcères gastro-duodénaux +/- ulcérations de l'oesophage, de l'intestin grêle, du colon, du rectum (moins importante que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens), perforation
- Pancréatite aiguë, pancréatite chronique

• **Immunosuppression:**

- risque infectieux
- bactéries de type pyogène, tuberculose ou mycobactéries atypiques
- virus : herpès, VZV, maladie de Kaposi (HHV8)
- parasites : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose...

Effets imprévisibles

- Troubles neuro-psychiques ...
- Réaction d'hypersensibilité:
 - Immédiate: urticaire, choc anaphylactique (voie systémique)
 - Retardée: eczéma (corticoïdes locaux)
- Effets oculaires: cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente
- Thromboses veineuses ? (maladie sous-jacentes...)

Cohorte de 88 patients sous corticothérapie générale > 3 mois (Horton 1/3):

76% femmes, âge moyen 60 ans

- Lipodystrophie 63% (femmes et jeunes) effet indésirable le plus « distressing »
- Effets neuropsychiatriques 52,5%, hospitalisation dans 5 cas
- Effets cutanés 46,2%
- Effets musculaires: crampes 32,5% et déficit proximal 15% HTA de novo 8,7%

Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables (ttt prolongé)

• Alimentaires

(diététicienne)

- Régime peu salé, pauvre en sucres rapides
- Apports caloriques normaux, riches en protéine

• 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.

Surveillance d'une corticothérapie générale

Interrogatoire	Clinique	Examens complémentaires
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	TA, poids, température, courbe de croissance (enfants ++), examen ophtalmo avec mesure tension oculaire, examen cutané, signes de rechute de la maladie traitée	ionogramme sanguin, glycémie à jeûn, protidémie, cholestérolémie, triglycéridémie, NFS, ostéodensitométrie (début et 6 mois), signes de rechute de la maladie traitée

Partie 3 : immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Classe de médicaments hétérogènes en terme de structure, mode de fabrication, mécanisme d'action, paramètres PK, surveillance... → indications communes dans certains troubles dysimmunitaires et certains cancers

I - Cytokines et anti-cytokines (>100)

- Cytokines **antivirales** : IFNa, IFNb
- Cytokines **pro-inflammatoires** : IL1b, TNF ou TNF-alpha, IL-6
- Cytokines de **type Th1** : (médiation cellulaire telle que l'hypersensibilité retardée) : IL-2, IFNg, et les cytokines favorisant la polarisation vers le profil Th1 : IL12, IL18 (induction de la production d'IFN gamma)
- Cytokines de **type Th2** (médiation humorale) : IL4, IL5, IL6, IL13, impliquées notamment dans les hyperéosinophilies, les réactions IgE-médiées (anaphylaxie)
→ réponses généralement exclusives
- Facteurs de croissance **hématopoïétique** : EPO, G-CSF, GM-CSF
- Facteurs de croissance pour le **tissu conjonctif et les vaisseaux** : TGF-b, PDGF, VEGF
- **Chimiokines** (cytokines chimio-attractantes des leucocytes): peu spécifiques ou spécifiques d'un type leucocytaire donné (ex. IL8 et PNN)

A - IFN

I alpha (2a : pégasys / roféron, 2b : introna)	I bêta (1a: avonex/ plégridy/ rebig et 1b: bêtaféron)	II gamma (1b Imukin)
---	--	-----------------------------

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

PK

	IFN-alpha 2a/2b (SC)	IFN-bêta (SC & IM)	IFN-gamma (SC)
Tmax (h)	4-12h 48-72 h (pégylé)	5 à 15 h (IM) 1 à 8 h (SC)	4 à 14 h
Biodisponibilité (%)	>90% - (pégylé)	>40 %	?
Métabolisme/élimination	Rénale >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 a	VHB, VHC, leucémies/ lymphomes/ myélome, K rein, K foie, mélanome
IFN b	SEP, évènement démyélinisant uniquement avec inflammation active
IFN g	réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints de granulomatose septique chronique et d'ostéopétrose maligne sévère

Principaux effets indésirables

- Troubles du SNC et psychiatriques (dépression + idées suicidaires, encéphalopathies)
- Inhibition de la croissance (3-17 ans)
- Atteintes hépatiques (cytolyse → IHC) et rénales (syndrome néphrotique)
- Infection 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 grave : 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, thy)
- Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies)

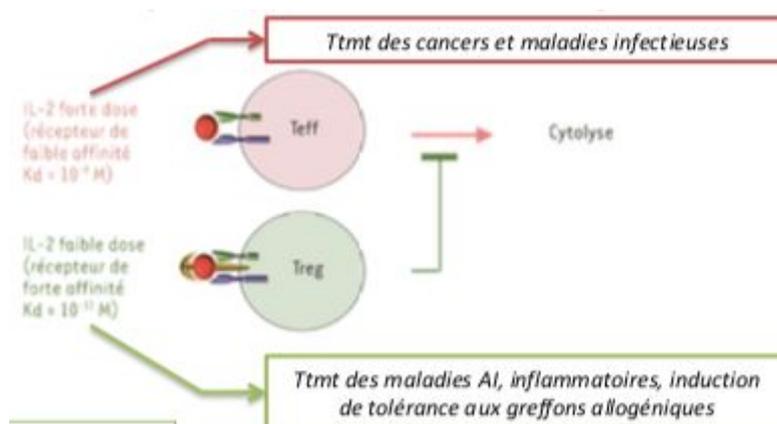
B - Interleukines

IL 2 (aldesleukine, Proleukin*)

IL 12 (recombinante, non commercialisée)

PD: effet régulateur de la réponse immunitaire (= facteur de croissance des LT), action dose-dépendante

Indication: traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique



	Aldesleukine (IV ou SC)
Tmax (h)	2 à 6 h (SC)
Biodisponibilité (%)	31-47 % (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

Principaux EI

- Syndrome de fuite capillaire (hypotension, tachycardie et hypoperfusion des organes)
- Troubles du SNC et psychiatriques (sommolence, léthargie → coma, dépression, leuco-encéphalopathie)
- Infections
- Immunisation/ immunogénicité (auto-anticorps anti IL 2) et auto immunité (exacerbation de maladies pré-existantes)
- Atteintes hématologiques (cytopénies, microangiopathies thrombotiques, éosinophilies sévères)

- Troubles cardio-vasculaire (myocardite, IDM)
- Troubles oculaires (conjonctivite → névrites optiques : rare)
- Eruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Iyell/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)

III - Anti-TNF α

- Effet **pro-inflammatoire** direct et indirect par libération des cytokines IL-1 et IL-6 + \nearrow CRP
- 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 → libération de prostaglandine au niveau hypothalamique)
- Effets complexes sur la production de **radicaux libres**
- Effets sur le métabolisme → hyperglycémie ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides → **catabolisme intense**
- \nearrow libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines
- \searrow de la concentration plasmatique de Zn et Fe captés par le foie

1) Etanercept → protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et la portion Fc d'une IgG1

2) Ac monoclonaux :

- infliximab (Rémicade, Flixabi, Inflectra, Remsima) IV
- certolizumab pégol (Humira, Amgevita, Imraldi, IV et SC) → fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du PEG
- adalimumab (Simponi) SC
- golimumab (Cimzia) SC

PD : Liaison avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α mais pas à la lymphotoxine α (TNF β)

PK

	Etanercept (SC)	Ac monoclonaux
Tmax	48 h	L: NA (IV) A (SC): 5 j G (SC): 2 à 6 j C (SC): 54 à 171 h
Biodisponibilité (%)	76 %	L: 100 % (IV) A (SC): 64 % G (SC): 51 % C (SC): 80 %
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 G: 12 j C: 14 j

Indications:

- Dermatologie (psoriasis)
- Rhumatologie (PR, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale/ankylosante)
- MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)

Principaux effets indésirables

- Troubles du SNC et psychiatriques (céphalées, neuropathies démyélinisantes, dépression)
- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémie)
- 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 grave : Lyell, SJ)
- Réactions liées à l'injection et réactions immédiates
- Maladies interstitielles du poumon
- Décompensation d'affections médicales sous jacentes

IV - Inhibiteurs d'IL

Anakinra → neutralise l'activité biologique de l'IL1a et de l'IL1b par inhibition compétitive de la liaison de l'IL1 à son récepteur de type IL1RI

Ac monoclonaux :

- **Basiliximab** → IgG1k dirigé contre la chaîne a du récepteur de l'IL 2 (antigène CD 25)
- **Ustékinumab** → IgG1k dirigé contre la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines IL 12 et IL 23
- **Tocilizumab** → Ac anti-récepteurs solubles et membranaires de l'IL 6
- **Canakinumab** → IgG1k dirigé contre l'IL 1b
- **Sécukinumab** → IgG1k dirigé contre l'IL 17A
- **Siltuximab** → Ac anti-récepteurs solubles et membranaires de l'IL 6
- **Brodalumab** → IgG2 anti-récepteurs de l'IL 17 A
- **Ixekizumab** → IgG4 (Affinité > 3 pm) anti IL 17A et IL 17A/F
- **Sarilumab** → IgG1 anti-récepteurs solubles et membranaires de l'IL6

PK : risque d'interaction faible, fonction de la fréquence d'administration

	Anakinra (SC)	Ac monoclonaux		
Tmax	3 à 7 h	<i>Ba</i> : NA (IV) <i>Us</i> : 1h (IV) <i>To</i> : 3 à 5 j (SC)	<i>Ca</i> : 7 j (SC) <i>Sé</i> : 2-14 j → 31 j (SC)* <i>Si</i> : NA (IV)	<i>Br</i> : 3 j (SC) <i>Ix</i> : 4 à 7 j (SC) <i>Sa</i> : 2 à 4 j (SC)
Biodisponibilité (%)	95 %	<i>Ba</i> : 100 % (IV) <i>Us</i> : 100 % (IV) <i>To</i> : 79 % (SC)	<i>Ca</i> : 66 % (SC) <i>Sé</i> : 60 à 77 % (SC) <i>Si</i> : 100 % (IV)	<i>Br</i> : 55 % (SC) <i>Ix</i> : 54 à 90 % (SC) <i>Sa</i> : 80 % (SC)
Métabolisme/élimination	E* principalement rénale	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)		
Demi-vie terminale	4 à 6 h	<i>Ba</i> : 7 à 10 j <i>Us</i> : 15 à 30 j <i>To</i> : 5 à 13 j*	<i>Ca</i> : 26 j <i>Sé</i> : 27 j <i>Si</i> : 16 j	<i>Br</i> : 11 j <i>Ix</i> : 13 j <i>Sa</i> : 21 j

Indications

- prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo chez l'A et chez l'E
- Rhumatologie (PR, maladie de Still, arthrite juvénile idiopathique, arthrite goutteuse, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante)
- Dermatologie (psoriasis)
- MICI (Crohn)
- Artérite à cellules géantes, syndromes périodiques : CAPS/TRAPS/MKD/FMF, maladie de Castleman (MC) multicentrique

Principaux effets indésirables

- 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, ...)
- Immunisation/immunogénicité (allergie, échec thérapeutique...) / auto-immunité ?
- Atteintes hématologiques (cytopénies, aplasie médullaire, microangiopathies thrombotiques)
- Éruptions cutanées (toxidermies)
- Pneumopathies interstitielles : ++
- 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): ++
- 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

V - Immunosuppresseurs

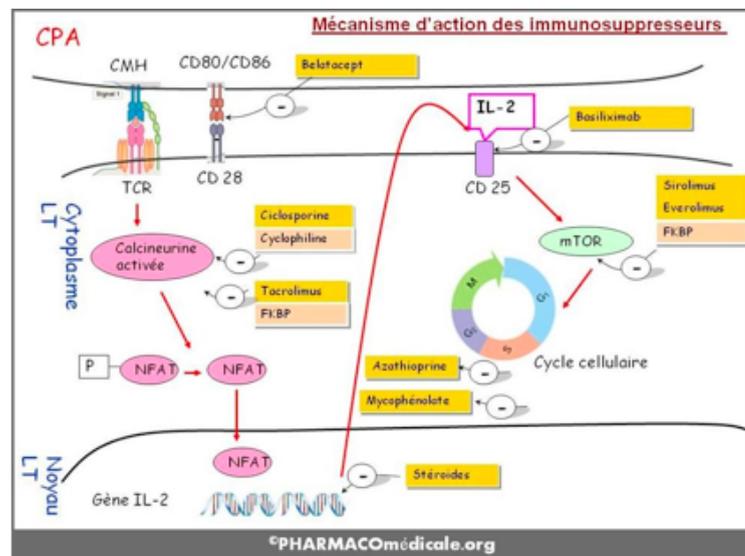
- Vers 1906 → premières greffes d'organes « vitaux » (reins de porc ou de chèvre) sur l'Homme ont lieu mais elles se soldent toutes par des échecs entraînant la mort du receveur
- REJET (1950s) → irradiation de l'organisme receveur, conduisant à la destruction quasi totale des cellules immuno-compétentes et permettant une acceptation prolongée du greffon
- IMMUNOSUPPESSEURS : corticoïdes, mercaptopurine en 1959, puis l'azathioprine en 1961, ciclosporine (1980s), etc ... permettant d'effectuer des transplantations avec succès chez l'Homme sans recours à 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...

- **Anti-calcineurines**
- **Anti-mTOR**
- **Anti-métabolites**
- **Immunosuppresseurs sélectifs** : inhibiteurs TK, Ac monoclonaux, MPA, Léflu/téri-flunomide, Cladribine, Sérum anti-lymphocytaire, Anti-CD8/86, Fingolimod, aprémilast
- **Autres**

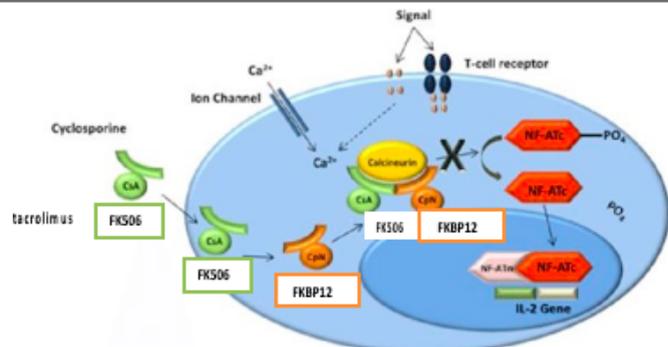


A - Anticalcineurines

Ciclosporine (Sandimmun, Néoral) IV, VO

Tacrolimus FK506 (prograf, advagraf, modigraf, envarsus) IV, VO

PD : inhibition de la production de la libération de lymphokines : IL 2 +++



PK	Ciclosporine	Tacrolimus
Tmax (h)	1-6	1 à 3 (Prograf) 2 (Advagraf) 6 (Envarsus)
Biodisponibilité (%)	28-30	25-40 % supérieure avec Envarsus
Métabolisme	FOIE + Intestin (CYP3A4 et CYP3A5) è > 10 métabolites	
Demi-vie terminale (h)	8,4	12

→ risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat)

NB : Suivi Thérapeutique Pharmacologique régulier → éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité)

Indications

- Traitement et prévention du rejet d'organes (transplantation) : C & T
- Dermatologie (psoriasis : C, dermatite atopique : C & T)
- Rhumatologie (PR : C & T, LES,...)
- Autres (Uvéite : C, synd. néphrotique : C, etc...)

Principaux EI

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Réactions liées à l'injection et réactions immédiates (réactions allergiques, anaphylactoïdes)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)
- Troubles digestifs (perforations gastro-intestinales, ...)
- Éruptions cutanées (toxidermies)
- Atteintes hématologiques (cytopénies, microangiopathies thrombotiques)
- Hépatotoxicité et néphrotoxicité
- Atteintes musculaires et osseuses (myalgies, myasthénie, arthralgie, ...)
- Troubles psy et neurologiques (céphalées, tremblements, SEPR ...)
- Troubles du métabolisme (hyperlipidémie, hyperglycémie, hyperkaliémie,...)
- HTA, troubles du rythme cardiaque et ↑ QT
- Accident thrombo-embolique

B - Anti mTOR

Sirolimus (rapamune) VO

Évérolimus (afinitor, certican, votubia) VO

PD mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

PK → Risque d'interaction PK (inhibiteur, inducteur, substrat)

NB : Suivi Thérapeutique Pharmacologique régulier → éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité)

	Sirolimus	Évérolimus
Tmax	1 à 2 h	1 à 2 h
Biodisponibilité	14 % (sol° buv.) et 40 % (cp)	90 %
Métabolisme	FOIE + intestin (CYP3A4 et P-gP) → métabolites principaux pour E et 7 pour S	
½ vie terminale	62 ± 16 h	28 ± 7 h

Indications

- 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)

Principaux EI

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Réactions immédiates (réactions allergiques et anaphylactoïdes)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)
- Éruptions cutanées (toxidermies)
- Troubles digestifs
- Atteintes hématologiques (cytopénies, microangiopathies thrombotiques)
- Hépatotoxicité et néphrotoxicité (protéinurie, nécrose tubulaire)
- Pneumopathies interstitielles (rare)
- Accident thrombo-embolique
- Défauts/retard de cicatrisation et collection liquidienne (lymphœdèmes, épanchements, ...)
- Hyperlipidémies (TG et cholestérol)

C - Antimétabolites

- **Méthotrexate** (Imeth, Metoject, Nordimet, Novatrex) VO, IM, IV, SC, lartérielle, rachidienne
- **Azathioprine** = pro-médicament (Imurel) VO, IV

PD Inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase → réduction de l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques

- Inhibition de la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse de novo 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)

PK

	Méthotrexate	Azathioprine
Tmax (h)	1 à 5 h (VO)	2 h (6-MP)
Biodisponibilité (%)	VO : 80 à 100 % (saturable : > 30 mg/m ²)	50 à 72 % (effet 1^{er} passage hép. pour 6-MP)
Métabolisme/élimination	Faible dose : métabolisme peu significatif Forte dose : métabolisme hépatique et intracellulaire + Élimination 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 + Élimination rénale (50 %) et fèces
Demi-vie terminale (h)	3 à 10 h	0,9 h (6-MP)



Associations CI :

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



Indications

- Rhumatologie (PR, arthrite juvénile idiopathique)
- Autres (PTI, AHAI, vascularites systémiques, polymyosite, etc ...) : Aza
- MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) : MTX1 + Aza1,2
- Dermatologie (psoriasis, LES, dermatomyosite, pemphigus)

Principaux EI

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)
- Éruptions cutanées (toxidermies parfois graves, photosensibilisation)
- Troubles neuro (méningites aseptiques, encéphalopathie et/ou leucoencéphalopathie)
- Atteintes hématologiques (cytopénies → aplasie médullaire)
- Atteintes rénales (protéinurie, insuff. rénale)
- Atteintes hépatiques (cytolyse hépatique à insuff. hépatocellulaire)
- Atteintes pulmonaire (pneumopathies interstitielles)
- Tératogénicité (MTX) et mutagénicité (Aza) + altération de la fertilité (oligospermie, dysfonctionnement du cycle menstruel et aménorrhée)

D - IS sélectifs

- ➔ Mycophénolate mofétil/sodique
- ➔ [- Léflunomide
- Tériflunomide
- ➔ Cladribine
- ➔ [- Sérum anti-lymphocytaire (cheval)
- Sérum anti-thymocytaire (lapin)
- ➔ Inhibiteurs Tyrosine-kinase :
 - Tofacitinib
 - Baracitinib
- ➔ [- Abatacept
- Alefacept
- Belatacept
- ➔ Fingolimod
- ➔ Aprémilast
- ➔ Ac monoclonaux :
 - Muromomab
 - Natalizumab
 - Efalizumab
 - Éculizumab
 - Bélimumab
 - Védolizumab
 - Alemtuzumab
 - Ocrélizumab

1 - Mycophénolate mofétil/sodique

(Cellcept®, Myfortic®) VO & IV pro-médicament

PD Puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase → inhibition de la synthèse de novo des nucléotides guanine (L T & B)

PK

Tmax	1 h (2 ^{ème} pic entre 6 et 12h)
Biodisponibilité (%)	94 %
Métabolisme/élimination	MPA métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) = inactif. <i>In vivo</i> , MPAG → MPA libre <i>via</i> le cycle entéro-hépatique + acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire = actif Élimination urinaire +++ (MPA et MPAG)
Demi-vie terminale	16,6 à 17,9 h

→ risque d'interactions PK (cholestyramine, ciclosporine, ciprofloxacine, amox/ac clav)

Indication : Prévention du rejet aigu de greffe rénale, cardiaque et hépatique

Principaux EI

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)
- Réactions liées à l'injection et réactions immédiates (réactions allergiques et anaphylactoïdes)
- Éruptions cutanées (toxidermies)
- Troubles digestifs (incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation), à éviter en cas déficit HGPRT (ex. syndromes de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller)
- Atteintes hématologiques (cytopénies, aplasie médullaire)
- Hépatotoxicité et néphrotoxicité
- Troubles psy et neurologiques (céphalées, tremblements, dépression)
- Tératogène
- Pneumopathies interstitielles → rare (++ en assoc° avec autres IS)

2 - Léflunomide (Arava), Tériflunomide (Aubagio)

PD Inhibition sélective et réversible de la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH) = enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine → Diminution de la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier

PK

	Léflunomide	Tériflunomide
Tmax (h)	1 à 24 h (A771726)	1 à 4 h
Biodisponibilité (%)	82 à 95 %	100 % (VO)
Métabolisme/élimination	Métabolite principal = A771726 (cycle entéro-hépatique) + pls métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhyl-aniline) Elimination mixte (selles et urines)	Hydrolyse +++ Voies 2 ^{ndaires} : oxydation, N-acétylation et sulfo-conjugaison Elimination biliaire ++
Demi-vie terminale	15 j (A771726)	19 j

→ risque d'interaction PK (inducteurs et inhibiteurs CYP, Pgp)

Indications

- Traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques : tériflunomide
- Traitement PR et rhumatismes psoriasiques : léflunomide

Effets indésirables

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Éruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell/SJ)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)

- Troubles digestifs
 - Atteintes hématologiques (cytopénies)
 - Atteintes hépatiques
 - Troubles neurologiques (neuropathies périphériques, ...)
 - Atteintes pulmonaire (pneumopathies interstitielles)
 - Diminution faible et réversible de la concentration du sperme en spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes : Léflunomide
- NB : Washout si surdosage ou EI*

3 - Cladribine

promédicament (mavenclad) VO

PD Mécanismes = Analogue nucléosidique de la désoxyadénosine

Substitution chlorée au sein du noyau purique protège la cladribine contre la dégradation par l'adénosine désaminase → ↑ du temps de séjour intracellulaire

Tmax (h)	0,5 à 1,5h
Biodisponibilité (%)	40 %
Métabolisme/élimination	Métabolisme hépatique mineur (intracellulaire ++) Élimination rénale (50 %) et piégeage intracellulaire (50 %)
Demi-vie terminale	1 j

→ Risque d'interaction faible

Indications : traitement des formes très actives de SEP récurrente

Principaux EI

- Infections & risque de tumeurs
- Éruptions cutanées (toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell/SJ)
- Atteintes hématologiques (cytopénies) et hépatique

4 - Sérum anti-lymphocytaire (cheval) (Atgam®) IV, Sérum anti-thymocytaire (lapin) (Grafalon®, Thymoglobuline®)

PD Immunosuppression sélective contre les lymphocytes T humains

Risque d'interaction PK faible

Tmax (h)	NA (IV)
Biodisponibilité (%)	100 % (IV)
Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)
Demi-vie terminale	2 à 45 j

Indications

- Traitement et prévention du rejet de greffe (solide et hématopoïétique)
- Traitement de l'aplasie médullaire

Principaux EI

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Éruptions cutanées (réactions immédiates et retardées)
- Réactions liées à l'injection et réactions immédiates
- Troubles hépatiques (cytolyses hépatiques ++)
- Atteintes hématologiques (thrombopénies ++)
- Affections cardiaques (tachycardie)
- Tumeurs malignes (syndromes lymphoprolifératifs, ...)
- Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies, ...)
- Atteintes rénales (nécrose tubulaire rénale)
- Risque de transmission d'agents infectieux

5 - Inhibiteurs tyrosine kinase

Tofacitinib, baricitinib

PD = inhibiteurs sélectifs et réversibles des Janus kinases JAK 1 et JAK2 (+JAK 3 pour tofacitinib)

	Tofacitinib	Baricitinib
Tmax (h)	0,5 à 1 h	1 h
Biodisponibilité	74 %	79 %
M/E	Métabolisme hépatique (70 %) = CYP3A4 (± 2C19) Élimination rénale (30 %)	Métabolisme hépatique (10 %) = CYP3A4 Élimination mixte (selles 20% et urines 70 %)
½ vie terminale	3 h	12,5 h

→ Risque d'interaction PK (inducteurs et inhibiteurs CYP, OAT, Pgp, BCRP et MATE2-K)

Indications

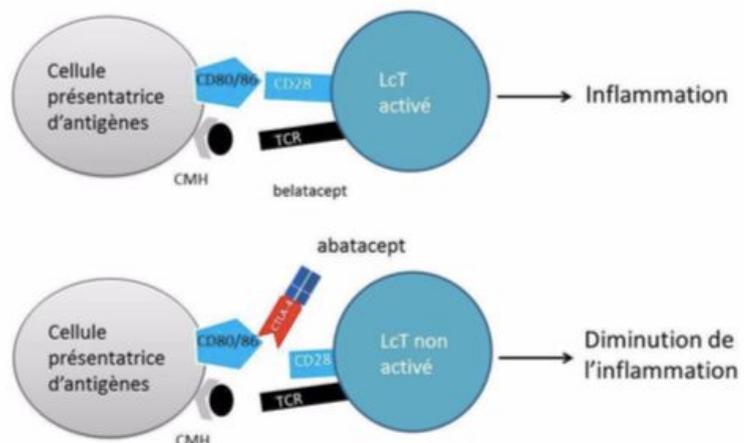
- Polyarthrite rhumatoïde : tofacitinib + baricitinib
- Rhumatismes psoriasiques : tofacitinib
- Rectocolite hémorragique : tofacitinib

Principaux EI

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, ...)
- Atteintes hématologiques (cytopénies et thrombocytose)
- Atteintes hépatiques
- HTA
- Pneumopathies interstitielles
- Perforations gastro-intestinales (ATCD diverticulite)
- Dyslipidémies

6 - Abatacept (Orencia), Alefacept (FDA), belatacept (Nulojix)

bloqueurs sélectifs de la costimulation



	Abatacept	Belatacept
Tmax (h)	NC	NC
Biodisponibilité (%)	78,6 % (SC)	100 % (IV)
Métabolisme/élimination	Non étudié	Non étudié
Demi-vie terminale	8 à 25 jours	8,2 j (5 mg/kg) 9,8 j (10 mg/kg)

Indications :

- Prévention du rejet de greffe rénale : belatacept (en asso° MPA et corticoïdes)
- PR, rhumatismes psoriasiques et arthrite juvénile idiopathique : abatacept

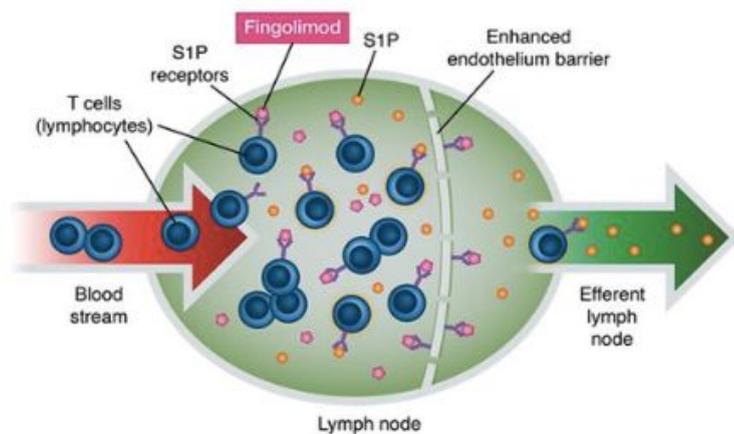
Effets indésirables :

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, LEMP ? → 2 cas sous belatacept)
- Éruptions cutanées (réactions immédiates et retardées)
- Atteintes rénales (protéinurie, IR, nécrose tubulaire, dysfonctionnement du greffon, ...)

- Troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées, ulcère colique)
- Atteintes hématologiques (cytopénies ++)
- Atteintes endocrino (synd. cushingoïde, insuff. surrénale)
- Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies, ...)
- HTA
- Accidents thrombo-emboliques (dont thromboses du greffon, ...)
- Hypogammaglobulinémie (IgG et IgM)
- Troubles respiratoires (dyspnées, toux à SDRA, HTP, ...)
- Affections cardiaques (tb du rythme dont BAV et supraventriculaires, SCA, Angor, ...)
- Risque de tumeurs bénignes et malignes (cutanées et lymphomes, PTLN, ...)
- Troubles du métabolisme (hypophosphatémie, hypo/hyperkaliémie, dyslipidémie, hyperglycémie, ...)
- Troubles neuro-psychiatrique (dépression, tremblements, AVC, neuropathies, ...)
- Immunisation/immunogénicité? (hypersensibilité retardée et inefficacité*) et auto-immunité?

7 - Fingolimod (Gilénya)

modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) ≈ antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes
 → Séquestration de ces lymphocytes par le phosphate de fingolimod dans les ganglions lymphatiques
 → Redistribution des lymphocytes



Tmax (h)	12 à 16 h
Biodisponibilité (%)	> 93 %
Métabolisme/élimination	phosphorylation stéréosélective réversible + CYP4F2 (3A4?) → dégradation similaire à celles des acides gras (métabolites inactifs)
Demi-vie terminale	6 à 9 j

→ risque d'interaction PK

Indication traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente (monothérapie : A & E > 10 ans)

Effets indésirables

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, LEMP)
- Éruptions cutanées (réactions immédiates et retardées)
- Troubles hépatiques (cytolyses hépatiques ++)
- Atteintes hématologiques (cytopénies ++)
- Exacerbation sévère de la maladie (« effet rebond »)
- Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies, ...)
- Troubles neuro-psychiatriques (dépression, PRESS, épilepsie, ...)
- Troubles ophtalmo (œdème maculaire)
- Affections cardiaques (tb du rythme dont BAV et ↑ QT, ...)
- Tumeurs malignes (cutanées, lymphomes, ...)
- Troubles du métabolisme (hypertriglycéridémie)
- Troubles respiratoires (↓ VEMS et DLCO)

8 - Aprémilast (Otézla) VO

inhibiteur de la phosphodiésterase 4 (PDE4)

Modulation de l'expression du TNF- α , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires (ex. IL-10)

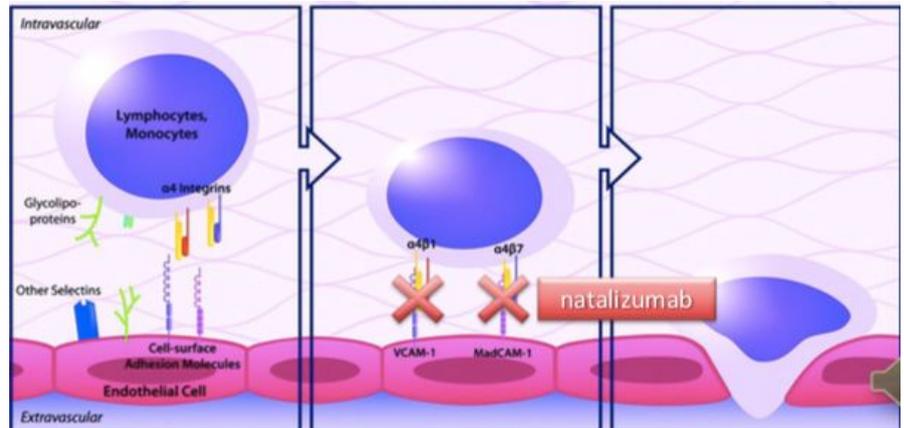
Tmax (h)	2,5 h
Biodisponibilité (%)	73 %
Métabolisme/élimination	Oxydation (CYP3A4 ++ / 1A2 et 2A6), hydrolyse et conjugaison = substrat et inhibiteur faible de la glycoprotéine P
Demi-vie terminale	9 h

→ Risque d'interaction

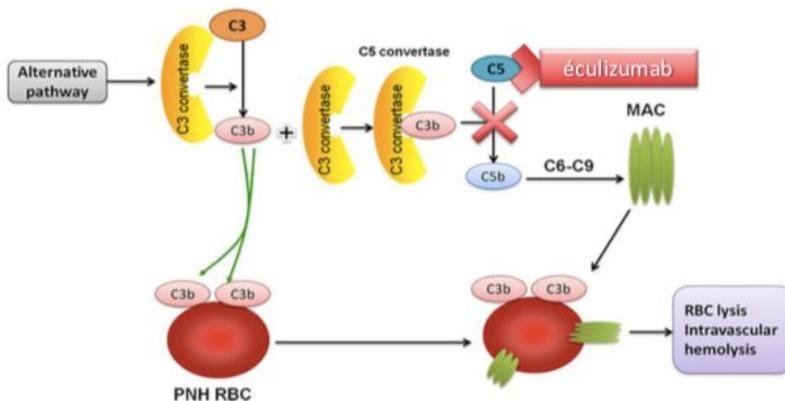
Indications : Traitement du rhumatisme psoriasique (2ième intention)

Effets indésirables

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies, ...)
- Éruptions cutanées (réactions immédiates et retardées)
- Troubles digestifs (nausées et vomissements)
- Atteintes rénales
- Troubles psychiatriques (dépression, insomnie, ...)
- Troubles du métabolisme (perte appétit)
- Troubles respiratoires (toux)



9 - Ac monoclonaux



Indication :

- Traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente (monothérapie) : na + ai + oc (SEP récurrente & primaire progressive)
- Maladies hématologiques (hémoglobinurie paroxystique nocturne, SHU atypique) : éc
- Atteintes auto-immunes neuromusculaires (myasthénie acquise généralisée) : éc
- Lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps (en asso°) : bé
- MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) : vé

Risque faible d'interaction F

Tmax (h)	Na: NA (IV) Ec: NA (IV) Bé:	Vé: NA (IV) Al: NA (IV) Oc: NA (IV)
Biodisponibilité (%)	Na: 100 % (IV) Ec: 100 % (IV) Bé: 74 % (SC)	Vé: 100 % (IV) Al: 100 % (IV) Oc: 100 % (IV)
Métabolisme/élimination	Catabolisme par captation cellulaire (endocytose, immunisation et dégradation lysosomale)	
Demi-vie terminale	Na: 16 j Ec: 11,3 j Bé: 18,3 j	Vé: 25 j Al: 4 à 5 j Oc: 26 j

Principaux effets indésirables :

- Immunisation/immunogénicité (hypersensibilité retardée et inefficacité*) et auto-immunité (PTI, néphropathies, troubles thyroïdiens, cytopénies, ...)
- Réactions liées à l'injection et réactions immédiates → libération de cytokines ?
- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies,
- Eruptions cutanées (réactions immédiates et retardées)
- Troubles hépatiques (cytolyses hépatiques +)
- Troubles rénaux (protéinurie, hématurie)
- Atteintes hématologiques (cytopénies ++)
- Exacerbation sévère de la maladie (SEP)
- Atteintes musculaires et osseuses (arthralgies et myalgies, ...)
- Troubles neuro-psychiatriques (dépression, céphalées, ...)
- Tumeurs malignes (cutanées, lymphomes, ...)

10 - Autres

Thalidomide VO, Lénalidomide, Pomalidomide, Pirfénide

Mécanismes :

- **Thalidomide** = propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et ± anti tumorales
→ inhibition de la production de TNF-α
→ intervention sur les molécules de surface impliquées dans la migration des leucocytes
→ activité anti-angiogénique
- **Lénalidomide** = propriétés antinéoplasiques, anti-angiogéniques, pro-érythropoïétiques et immunomodulatrices
- **Pomalidomide** = effets cytotoxique, immunomodulateur et anti-proliférative
- **Pirfénidone** = propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires

	Thalidomide	Lénalidomide	Pomalidomide	Pirfénidone
Tmax	1 à 5 h	0,5 à 2 h	2 à 3 h	
Biodisponibilité (%)	?	56 % (R) et 44 % (S)	73 %	Inc.
Métabolisme/élimination	Hydrolyse non enzymatique	Peu métabolisé E°: rénale ++	Hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison ou d'une hydrolyse E°: rénale (75 %) et fécès (23 %)	CYP1A2 (+ CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1) E°: rénale ++
Demi-vie terminale	5,5 à 7,3 h	3 h	9,5 h	2,4 h

Indications

- Traitement du myélome multiple
- Traitement du sd myélodysplasique : lé
- Traitement du lymphome à cellules du manteau : lé
- Traitement du fibrose pulmonaire idiopathique : pi

Effets indésirables

- Infections (opportunistes +++, réactivations, septicémies)
- Éruptions cutanées (réactions immédiates et retardées)
- Troubles digestifs (nausées et vomissements)
- Atteintes rénales en cas d'atteinte pré-existante
- Troubles psychiatriques (dépression, insomnie, ...)
- Troubles du métabolisme (perte appétit)
- Troubles respiratoires (toux)
- Tératogénicité

VI - Autres

A - Antipaludéens

Chloroquine (Nivaquine), Hydroxychloroquine (Plaquénil)

Mécanisme mal connu → action anti-inflammatoire et antalgique

Indications

- Polyarthrite rhumatoïde : CQ & HCQ
- Lupus érythémateux (discoïde et systémique) : CQ & HCQ
- Arthrite idiopathique (pédiatrie) : HCQ
- Traitement et prévention du paludisme

Principaux EI

- Troubles oculaires (vision floue, photophobie, rétinopathies ± rév.) à dose-dpt
- Troubles digestifs à fréquent
- Éruptions cutanées (coloration peau/muq et toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell, PEAG)- Ototoxicité (vertiges, acouphènes ± surdité)
- Troubles neurologiques (céphalées ++)
- Agranulocytose / aplasies médullaires / anémies hémolytiques en cas déficit G6PD (rare)
- Myopathies (rare)
- Cardiomyopathie et troubles du rythme (++) en cas de surdosage

Tmax (h)	1 à 2
Biodisponibilité (%)	NC
Métabolisme	HCQ: FOIE par alkylation et glucuronocojugaison (réaction de phase II)
ELIMINATION	RENALE (lente)
Demi-vie terminale	40 jours (?)

Associations contre-indiquées → CQ + citalopram/escitalopram et dompéridone (tb rythme ventriculaire)

B - D-Pénicillamine

Trovivol

Mécanismes antirhumatismal d'action lente + chélateurs de métaux lourds

Indications Polyarthrite rhumatoïde / Maladie de Wilson / Cystinurie / Intoxication Pb

Tmax (h)	2h
Biodisponibilité (%)	50 à 70 %
Demi-vie terminale	6h

Principaux EIs :

- Agranulocytose / Aplasies médullaires / Thrombopénie
 - Éruptions cutanées
 - Troubles digestifs (N/V, douleurs abdo., ...)
 - Myasthénie, polymyosite, lupus induit
 - Protéinurie
 - Affections respiratoires (syndrome des ongles jeunes, pneumopathie interstitielle)
- Risque d'allergie croisée avec les pénicillines et céphalosporines

C - Sulfasalazine

Salazopyrine

Mécanisme ?

Tmax (h)	NC
Biodisponibilité (%)	50%
Métabolisme	BACTERIEN intestinal + FOIE par acétylation (sulfapyridine)
ELIMINATION	MIXTE
Demi-vie terminale	NC

Indications PR /
Crohn / Rectocolite
hémorragique

Effets

indésirables

- Agranulocytose / Aplasies médullaires / Anémies hémolytiques
- Éruptions cutanées (coloration peau/muqueuses et toxidermies parfois grave : DRESS, Lyell, PEAG)
- Acouphènes
- Troubles digestifs (N/V, douleurs abdo., ...)
- Ictère
- Affections respiratoires (toux, pneumopathie interstitielle)

3. Anti-hypertenseurs

Partie 1 : Inhibiteurs calciques et Béta-bloquants

I. Inhibiteurs calciques

xxx-dipine pour IC spécifiques

Mécanismes d'action :

1) Propriétés communes

vasculaires : Tous les antagonistes calciques, spécifiques ou non,

bloquent l'entrée du calcium se fixant sur les canaux calciques des muscles lisses des vaisseaux. Cela provoque une relaxation des muscles lisses (VD veineuse < VD artérielle).

⇒ Intérêt clinique : **HTA, angor**

2) Propriétés cardiaques, concernent les AC non spécifiques : ralentissement de la fréquence cardiaque et de la conduction, dépression de la contraction

Cinétique

- Métabolisme **hépatique** important, peu dépendant du rein
- Voie orale
- Variabilité de la réponse

Interactions pharmacocinétiques

Autres contre AC

- Inductions enzymatiques (Rifampicine...)
→ diminution des concentrations
- Inhibiteurs enzymatiques (antifongiques azolés) →
augmentation des concentrations plasmatiques

AC contre les autres :

Augmentation des concentrations d'immunosuppresseurs si vérapamil diltiazem (ciclosporine, sirolimus)

Non spécifiques car ils ont des effets vascu + cardiaques		Vérapamil (Isoptine®)
		Diltiazem (Tildiem®)
Spécifiques effet vasculaire exclusif	1 ^{ère} génération	Nifedipine (Adalate®)
	2 ^{nde} génération	Nicardipine (Loxen®)
		Felodipine (Flodil®)
	3 ^{ème} génération	Amlodipine (Amlor®)
		Lercanidipine (Lercan®)
		Manidipine (Ipertin®)

Effets indésirables :

- Pour les dihydropyridines : céphalées, flush visage (début de ttt), œdèmes périphériques (dilatation péricapillaires) parfois résistants aux diurétiques
- Pour les non-spécifiques : bradycardie, trouble conduction AV et dépression myocardique

II. Béta-bloquants (-olol)

Pharmacodynamie

Inhibe la transmission adrénergique (béta 1 +/- béta 2) :

- Sur le cœur : réduit l'excitabilité (B-), diminue la fréquence (C-), ralentit conduction AV (D-), dépression myocardique (I-), diminution de la PA. PS : BCDI font réduire la consommation d'oxygène, ce qui joue un rôle anti-ischémique
- Sur les poumons : bronchoconstriction → augmente les résistances bronchiques (CI chez asthmatique)

Indication

IDM (pour éviter crises d'angor), **HTA**, **IC** (à dose faible ++)

Mécanisme d'action :

- Sur le système nerveux sympathique (cad celui qui est mis en jeu par l'effort ou le stress).
- Ils inhibent la transmission adrénargique par antagonisme des récepteurs b1 [coeur] et b2 [poumon, utérus])

Rappel : atropine est l'antagoniste du système parasympathique (médiateur : Ach) / les BB sont les antagonistes du système sympathique (médiateurs : noradrénaline, adrénaline; agoniste : isoprénaline)

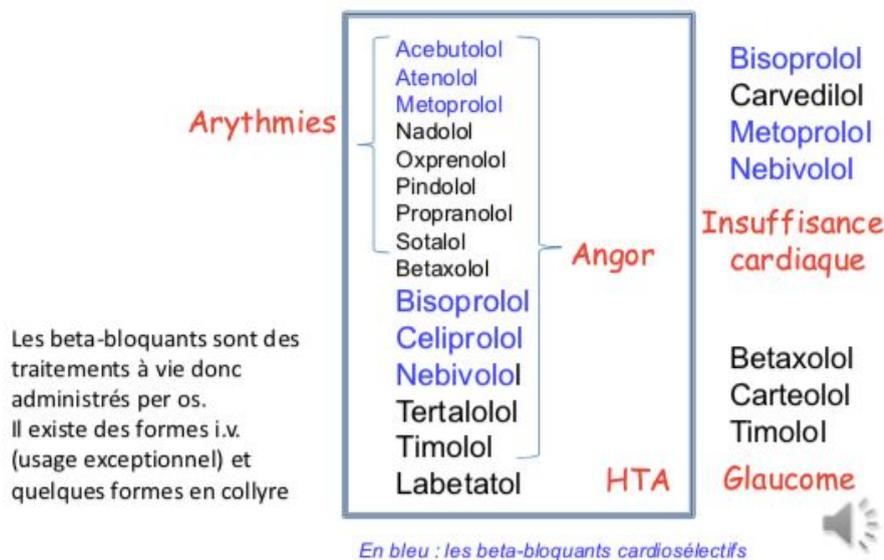
Cinétique :

- Béta-bloquants lipophiles métabolisés à 1/2 vie courte (propranolol, metoprolol)
- BB hydrophiles peu métabolisés, 1/2 vie longue (bisoprolol, nadolol)
- Mixte (acébutolol, pindolol)
- Une prise par jour est suffisante

Médicaments existants

se distinguent par :

- activité agoniste partielle (ou activité sympathomimétique intrinsèque → moins de bradycardie au repos)
- sélectivité béta1 (épargne les b2, sélectivité relative donc moins d'effets pulmonaires)
- profil pharmacocinétique (lipo ou hydrosolubles)



Effets indésirables :	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none"> - Pulmonaires : Bronchospasme chez l'asthmatique - Cardiaques : Bradycardie, BAV, IC - Masque signes d'hypoglycémie, - Aggravation psoriasis, sd de Raynaud, - Cauchemars (liposolubles), fatigue, trouble libido - Effet rebond - Asthénie d'effort 	<ul style="list-style-type: none"> - asthme et bronchopneumopathies, - bradycardie symptomatique ou BAV non appareillés, - IC non compensée <p><u>Indications difficiles</u> : diabétique, syndrome de Raynaud</p>

Partie 2 : Diurétiques

Définition des diurétiques (= natriurétiques)

- Propriété commune : élimination urinaire hydro-sodée, en inhibant la réabsorption rénale du sodium
- Effet principal recherché: réduction de la volémie via la réduction de la pression artérielle et de toute surcharge hydro-sodée / états oedémateux
- Il n'est pas possible d'augmenter exclusivement l'élimination sodée
- Modifications associées de l'élimination: d'autres cations (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+), d'autres anions (Cl^- , HCO_3^- , ...), de certaines molécules physiologiques (acide urique)

Classification des diurétiques

Quatre classes définies selon le lieu d'action car:

1. chaque segment du néphron a un mécanisme unique de réabsorption du sodium
2. La réabsorption du sodium est plus importante dans les parties proximales du néphron que dans les parties distales

Diurétiques de l'anse, thiazidique, distaux (anti-aldostérone, inhibiteur du canal sodique)

Devenir physiologiques du sodium après filtration glomérulaire

99 % du sodium filtré est réabsorbé, 65% sont réabsorbés au niveau du TC proximal mais les diurétiques y sont peu actifs, réabsorption de 20-25 % du sodium filtré au niveau de l'anse de Henlé, régulation fine du bilan sodé au niveau du TC distal et collecteur

Anse de Henlé

- Zone essentielle dans les phénomènes de concentration / dilution urine
- Réabsorption massive d' H_2O dans la branche descendante de l'anse (par gradient)
- Puis réabsorption par transport actif du sodium dans l'anse ascendante: co-transporteur $Na-K-2Cl$ (dit $NKCC2$)
- Réabsorption para-cellulaire de cations divalents (Ca^{2+} , Mg^{2+})

Diurétiques de l'anse

- Furosémide (Lasix*), Bumétanide (Burinex*), Pirétanide (Eurelix*)
- Famille des sulfamidés
- Inhibiteur direct du transport actif du sodium dans l'anse ascendante par compétition avec le site Cl du Co-transporteur $Na-K-2Cl$
 - Effet natriurétique très important ($NaCl$)
 - Action rapide, puissante et indépendante de la fonction rénale
 - Associé à une augmentation de l'excrétion du calcium et du magnésium et du K^+
- Agissent par le versant urinaire
- Diminuent la kaliémie
- Inhibent aussi la réabsorption para-cellulaire de cations divalents (Ca^{2+} , Mg^{2+})

Indications thérapeutiques

- Syndrome oedémateux : insuffisance cardiaque congestive, OAP
- Hypertension artérielle en cas d'insuffisance rénale chronique
- Hypercalcémie sévère (en soins intensifs)

Effets indésirables

- Hypovolémie / déshydratation
- Troubles ioniques: hypokaliémie, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hypocalcémie, hypomagnésémie
- Hyperuricémie
- Toxicité au niveau de l'oreille interne (ototoxicité) : dose-dépendante, généralement réversible
- Néphropathie interstitielle aigue allergique (allergie aux produits sulfamidés)

Interactions

- Déconseillée → **Lithium**: inhibition de l'excrétion du lithium et risque de surdosage
- Précautions d'emploi:
 - **AINS**: risque d'insuffisance rénale aigue
 - Risques liés à l'association de **diurétiques**: troubles de l'hydratation; troubles ioniques (notamment kaliémie et natrémie)
 - Risque de surdosage des médicaments à élimination rénale et marge thérapeutique étroite si **insuffisance rénale fonctionnelle** → risque de la Metformine (anti-diabétique) pouvant induire une acidose lactique
 - Médicaments ototoxiques: antibiotiques notamment **glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et aminosides**

Tube contourné distal

- Réabsorption par transport actif du sodium par un co-transporteur Na-Cl
- Réabsorption de calcium par un transporteur spécifique

Diurétiques thiazidiques

Pharmacodynamie:

- Inhibition du co-transport Na-Cl au niveau du TCD
- Stimulation simultanée de la réabsorption du Ca²⁺
- Diurèse induite = chloro-sodée avec augmentation de la kaliurèse et réduction de l'élimination calcique
- Effet diurétique plus faible

Pharmacocinétique:

Résorbés per os, nécessité de sécrétion tubulaire pour l'accès au site d'action (réduite si insuffisance rénale) → Inefficace si insuffisance rénale sévère

Tous ont en commun un groupement sulfamidés :

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| • Hydrochlorothiazide (Esidrex*) | • Chlortalidone (Hygroton*) |
| • Bendrofluméthiazide (Naturine*) | • Indapamide (Fludex*) |
| • Hydrofluméthiazide | • Ciclétanine (Tenstaten*) |

Attention aux diurétiques thiazidiques cachés ! Largement utilisés en association à un autre traitement, notamment anti-hypertenseur dits "association fixe d'antihypertenseurs"

Classe	Molécules	Association avec un thiazidique
IEC	Ramipril (Triatec*)	Ramipril + HCTZ (Co-Triatec *)
	Enalapril (Renitec*)	Enalapril + HCTZ (Co-Renitec*)
	Perindopril (Coversyl*)	Perindopril + Indapamide (Preterax*)

ARA2	Irbesartan (Aprovel*)	Irbesartan + HCTZ (Co-Aprovel*)
...
Béta-bloquants	Bisoprolol (Detensiel*)	Bisoprolol + HCTZ (Lodoz*)
Diurétiques	Spironolactone (Aldactone*)	Spirono + Altizide (Aldactazine*)
	Amiloride (Modamide*)	Amiloride + HCTZ (Moduretic*)

Indications thérapeutiques :

- HTA essentielle
- Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique
- Syndromes oedémateux

Interactions

- Déconseillée : lithium
- Précautions d'emploi : AINS, diurétiques, risque de surdosage des médicaments à élimination rénale et marge thérapeutique étroite si insuffisance rénale fonctionnelle

Effets indésirables :

- Hypovolémie
- Hyponatrémie, hypokaliémie, hypercalcémie (transitoire)
- Alcalose métabolique
- Hyperglycémie
- Hyperuricémie (contre-indication si goutte)
- Réactions allergiques (composés sulfamidés pour de nombreux d'entre eux)

Tube collecteur

- Réabsorption du sodium par un canal épithélial sodique
- Le sodium réabsorbé est ensuite excrété vers le sang par un échangeur Na - K
- L'aldostérone joue un rôle important en augmentant le nombre de canaux sodés et d'échangeurs NA-K, stimulant donc la réabsorption sodée

Diurétiques distaux

Deux types différents:

Anti-aldostérone

- Spironolactone (aldactone*)
- Eplerenone (Inspra*)
- Canrénoate de K (Soludactone)

Inhibiteurs directs de canaux sodiques

- Amiloride (Modamide*)
- Triamtérène (= uniquement en association avec un thiazidique ex : cycloteriam*)

Fréquentes associations commercialisées thiazidique et diurétiques distaux (ou furosémide)

Anti-aldostérones

- PK-PD: nécessité de fixation sur le récepteur cytoplasmique (donc intra-cellulaire) de l'aldostérone : antagoniste compétitif
- Bloque les effets de l'aldostérone qui sont : une rétention d'eau et de sodium et une élimination de K+
- Ils sont **hyperkaliémiants**
- Efficacité dépendante du niveau d'aldostérone
- Amplitude faible de l'effet natriurétique (augmentation de 2% de la fraction sodée excrétée)
- Sauf si hyperaldostéronisme : ex d'hyperaldostéronisme IIaire → syndrome néphrotique, cirrhose, insuffisance cardiaque

Indications thérapeutiques :

- Hyperaldostéronisme primaire
- Etat oedémateux avec hyperaldostéronisme secondaire : ascite cirrhotique, syndrome néphrotique
- Insuffisance cardiaque chronique congestive : spironolactone, eplerénone faibles doses
- HTA : beaucoup d'associations fixe → association avec hypokaliémiants
- Thérapie adjuvante de la myasthénie

Effets indésirables

- Risque d'acidose métabolique hyperkaliémique, surtout en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou chez le diabétique. Contre-indiqué en cas d'IR sévère
- Troubles endocriniens avec les anti-aldostérone : gynécomastie, impuissance

Interactions

Contre-indiqué	Déconseillée	Précautions d'emploi
- autres diurétiques épargneurs de potassium - sels de potassium	- Lithium: inhibition de l'excrétion du lithium & risque de surdosage - Ciclosporine et Tacrolimus: risque d'hyperkaliémie	- AINS: risque d'insuffisance rénale aigue - IEC / ARA2 : risque d'hyperkaliémie - Risques liés à l'association de diurétiques: troubles de l'hydratation; troubles ioniques (notamment kaliémie et natrémie)

Inhibiteur des canaux sodiques : Amiloride

- PK-PD: bloque directement les canaux en charge de la réabsorption sodique, diminue donc l'échange Na-K → hyperkaliémiant
- Amplitude faible de l'effet natriurétique (augmentation de 2% de la fraction sodée excrétée)
- Principalement utilisé en association fixe avec des diurétiques thiazidiques (donc hypokaliémiants) pour le traitement de l'hypertension artérielle

Diurétiques proximaux

• Diurétiques du tubule proximal:

- Acétazolamide (Diamox*)
- Inhibition de l'anhydrase carbonique (excrète HCO₃⁻)
- Effet diurétique faible mais effet sur certaines sécrétions(humeur aqueuse, LCR...)
- Pas utilisé pour les états oedémateux / HTA
- Indiqué pour le traitement du glaucome chronique

• Substances osmotiques:

- Mannitol
- Action directe sur la filtration glomérulaire
- Indiqué pour la réduction des oedèmes cérébraux

Critères d'action des diurétiques

A l'instauration d'un diurétique: la natriurèse augmente → balance sodée négative → réduction de volémie

- Effet rapide pour la réduction des états oedémateux et de la pression artérielle
- Effet plus important avec les diurétiques de l'anse qui induisent une importante natriurèse dans les 6 heures suivant l'administration

En utilisation chronique:

- Mise en route de mécanismes compensateurs anti-natriurétiques (systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique) → équilibre de la natriurèse selon les apports → nouvel équilibre volémique
- Pour induire et maintenir une balance sodée négative, il faut : Maintenir de faibles apports sodés, Avoir un diurétique de longue durée d'action, Augmenter significativement la diurèse initiale

Indications des diurétiques

- Traitement des surcharges hydro-sodées
- Etat oedémateux
 - Insuffisance cardiaque
 - Décompensation oedémato-ascitique du cirrhotique
 - Œdème du syndrome néphrotique
- Diurétique choisi selon l'urgence (aigu/chronique), selon le niveau présumé d'aldostérone, diurétiques de l'anse +/- anti-aldostérone (à faible dose 25/50 mg)

Indications thérapeutiques

- **Hypertension artérielle:**
 - Classe de première intention
 - Thiazidiques à faibles doses
 - Eventuellement en association avec un diurétique distal
 - Association ou aux autres anti HTA (IEC ou ARA2)
- Plus particulièrement efficaces chez les sujets de race noire et les personnes âgées

Autres indications

- Etats non oedémateux
 - **Glaucome** chronique (Diamox)
 - **Hypercalcémie** majeure
 - **Hypercalciurie**
- Etat oedémateux : Œdème **cérébral** (Mannitol)

Cas particulier: en cas d'insuffisance rénale chronique, seuls les diurétiques de l'anse pourront être utilisés

Effets indésirables

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Hypokaliémies (DA/TZD)<ul style="list-style-type: none">– Risque de troubles du rythme cardiaque– Contrôle biologique– Supplémentation orale en potassium• Hypovolémie +++:<ul style="list-style-type: none">– insuffisance rénale fonctionnelle,– déshydratation extra-cellulaire,– hypotension– facteurs favorisants: fortes chaleurs, syndrome infectieux, diarrhées– Population à risque: femme enceinte / sujet âgé | <ul style="list-style-type: none">• Hyperkaliémies (ALD/DD):<ul style="list-style-type: none">– Risque de troubles conductifs puis rythmiques cardiaques– Terrain favorisant : insuffisance rénale sévère, néphropathie diabétique, co-médications hyperkaliémiantes: IEC, ARAII, potassium, AINS• Hyponatrémie +++<ul style="list-style-type: none">– Troubles neurologiques (<125 mmol/l)– Facteurs favorisants: climatiques, pertes hydro-sodées, sujets âgés• Troubles de l'équilibre acido-basique : risque de la rétention de bicarbonates chez les patients BPCO hypercapniques → hypoventilation compensatoire |
|---|--|

Effets métaboliques

- Elévation de l'uricémie avec tout traitement diurétique = liée à la déplétion sodée (n'expose que dans 2% des cas à des crises de goutte)
- Effet hyperglycémiant: dose dépendant, minime si faibles doses (12.5 mg/j HCTZ)
- Augmentation du cholestérol et triglycérides = modeste, à négliger ou à traiter en soi
- Elévation de la créatininémie = IR fonctionnelle à respecter

Règles de prescription

Bilan pré-thérapeutique : recherche des contre-indications relatives

- Obstacles sur les voies urinaires
- Etat d'hydratation : examen clinique, maladie digestive (diarrhée, vomissement)
- Antécédents d'hyponatrémie / troubles ioniques
- Bilan biologique : kaliémie, natrémie, créatininémie, glycémie, uricémie, hématoците
- Adénome prostatique (anti-aldostérone)
- Antécédents d'allergie

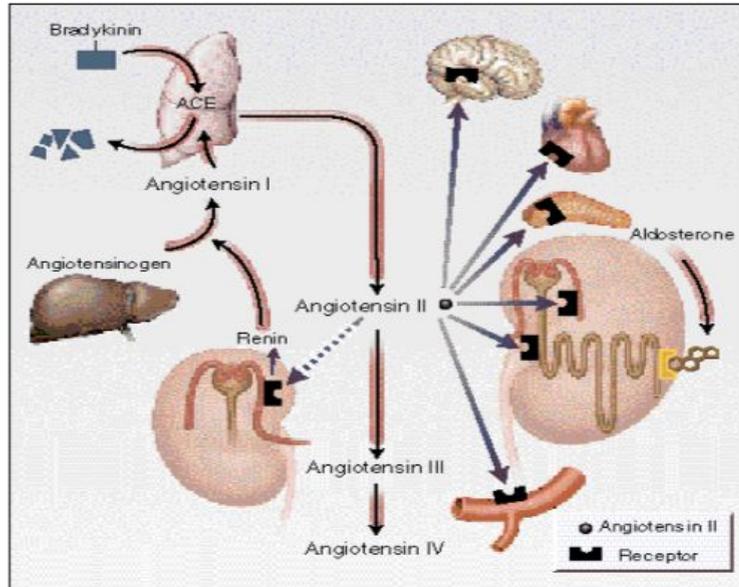
Suivi thérapeutique

- Bilan biologique à contrôler 1 mois après le début puis tous les six mois : natrémie, kaliémie, fonction rénale
- Régime sans sel : modéré si HTA, strict si insuffisance cardiaque
- Surveillance des paramètres cliniques simples: poids, oedèmes périphériques, mesure éventuellement de la natriurèse sur 24 h
- Arrêt du traitement diurétique avant examen comportant une injection de produit iodé (risque d'insuffisance rénale organique)

Partie 3 : IEC et ARA2

Physiopathologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

- Système permettant la régulation de la pression artérielle via des enzymes et récepteurs que l'on peut bloquer par des médicaments
- Médicaments agissant sur le SRAA: IEC, antagonistes du récepteur à l'angiotensine II, bloqueur de la rénine, b-bloquants, antialdostérone,
- Rein : modulation de la PA par la sécrétion de la rénine par les cellules juxtaglomérulaires



Enzyme de conversion

- Glycoprotéine, synthétisé ++ au niveau du poumon
- Présente dans l'endothélium vasculaire (vx pulmonaires +++++, endocarde, cerveau) et le plasma
- Enzyme non spécifique avec 2 substrats
- Deux rôles :
 1. Transforme l'angiotensine I en angiotensine II
 2. Inactive la bradykinine

Angiotensine II

- Peptide actif : vasoconstricteur ++ (effet hypertenseur)
- Obtenu à partir du clivage de AT1 par l'ECbi
- Stimule des récepteurs spécifiques : AT1 et AT2 (ont peu d'homologie de séquence)
- Effets de AT2 : surtout médiée chez l'adulte par stimulation de AT1

Bradykinine

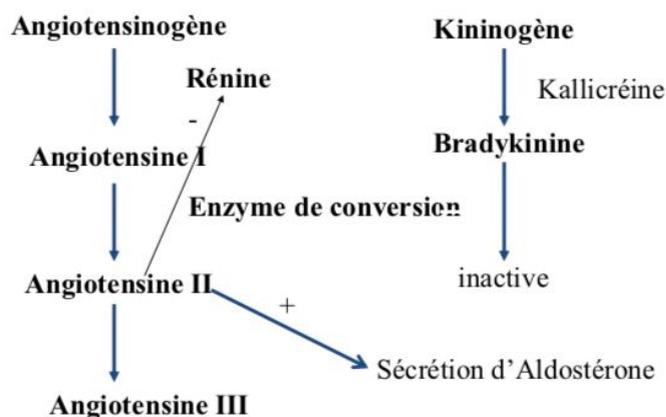
- Peptide de 9 aa • Obtenue par clivage de kininogène par la kallibréine (enzyme plasmatique)
- Bradykinine = puissant vasodilatateur artériel • Dégradée par l'enzyme de conversion (=kininase II)

Acteurs aboutissant à la VC

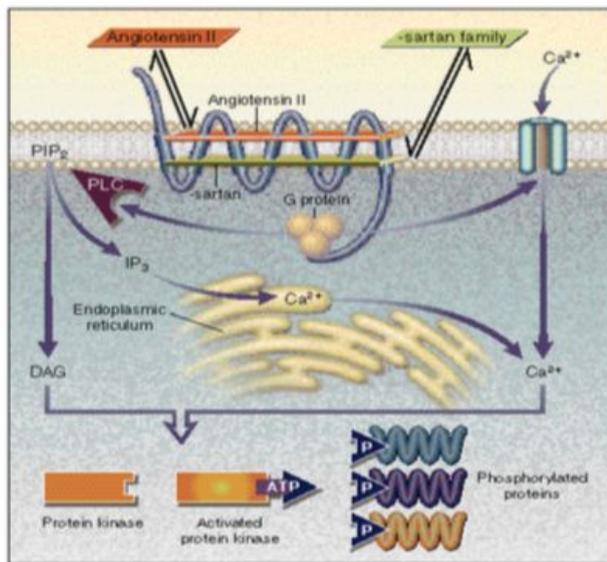
- Angiotensinogène
- Rénine
- Angiotensine I
- EC
- Angiotensine II (++)

Acteur aboutissant à vasodilatation:

- Bradykinine



Récepteurs AT1 à l'angiotensine II



- Couplage à protéine G
 - Protéine G activée
 - Phospholipase C +
 - Libération de l'inositol triphosphate (IP 3)
 - Augmentation Ca intracell.
 - Contraction fibres musculaires lisses de la paroi artérielle
- Et donc
VASOCONSTRICTION

Effet de l'angiotensine II	
Artères	Vaso-constriction, augmentation des résistances périphériques, HTA, hypertrophie des cellules musculaires lisses
Cœur	Stimule des facteurs de croissance : hypertrophie VG Pas d'impact sur le débit cardiaque
SNC	Activation du tonus sympathique Activation de la neurotransmission adrénergique
Surrénale	Stimulation de la sécrétion de l'adostérone
Rein	Vasoconstriction, rétention hydrosodée, sensation de soif

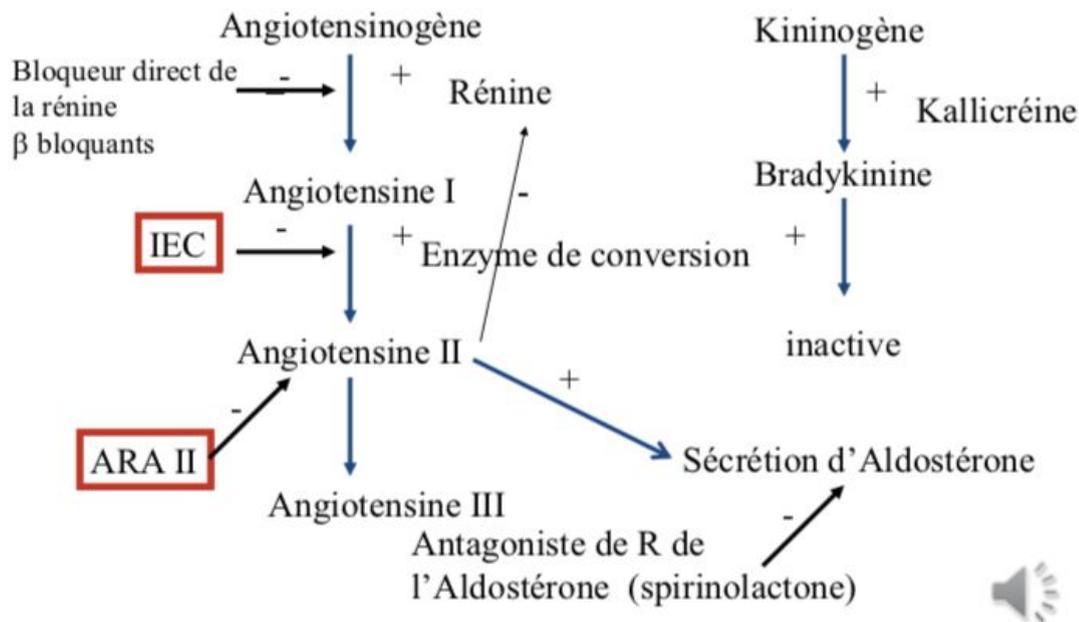
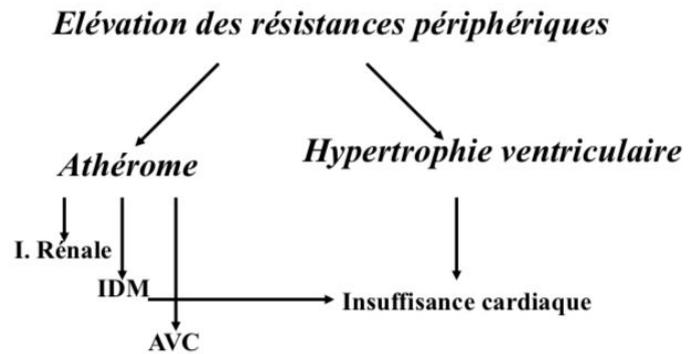
Effets de l'Angiotensine II au niveau du rein

- Rétention hydrosodée et stimulation de la sécrétion de l'aldostérone :
 - Augmentation de la réabsorption du Na⁺, diminution de l'excrétion urinaire de Na⁺
 - Augmentation de l'excrétion urinaire de K⁺
 - Inhibition de la sécrétion de la rénine
- Rein : effet variable sur le débit de filtration glomérulaire (Effets VC sur artérioles afférentes et efférentes du glomérule s'opposant)
 - Chez le sujet sain, l'effet résultant est neutre sur le DFG.
 - En cas d'hypertension rénovasculaire, l'effet de l'angiotensine II prédomine sur l'artériole efférente, l'angiotensine II augmente la pression intraglomérulaire et la fraction de la filtration glomérulaire. Ainsi, un **blocage brutal du SRAA** entraîne une **insuffisance rénale aigue** en cas de **sténose bilatérale** des artères rénales.
 - Chez le diabétique, l'augmentation de la filtration glomérulaire peut être néphrotoxique à terme.

Hypertension artérielle

PA = RPT X DC

Médicaments bloqueurs du SRAA



Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

XXX-pril

Captopril (LOPRIL)
 Quinapril (ACUITEL)
 Fosinopril (FOZITEC)
 Lisinopril (ZESTRIL)
 Ramipril (TRIA TEC)

Cilazapril (JUSTOR)
 Trandolapril (ODRIK)
 Enalapril (RENITEC)
 Périndopril (COVERSYL)
 Bénazépril (CIBACENE)

Effets de l'inhibition de l'enzyme de conversion

- Elévation de la rénine plasmatique
- Elévation de l'AT I
- Diminution de l'AT II
- Diminution de la sécrétion d'aldostérone
- Diminution d'adrénaline et noradrénaline
- Elévation de la bradykinine

Effets pharmacodynamiques de l'IEC

- Sujet sain: discrète ↓ résistances périphériques totales (RPT)
- Hypertendu: ↓ RPT, ↓ PA, ↓ HVG
- Insuffisant cardiaque:
 - ↓ RPT, ↓ PA
 - Amélioration des indices de la fonction cardiaque (↓ pressions de remplissage des cavités cardiaques, ↑ DC et FE)
 - ↓ HVG, et à long terme amélioration de la morbi-mortalité

IEC : Propriétés pharmacocinétiques

IEC (DCI)	Prodrug	Biodisponibilité	1/2 vie d'élimination	Durée d'action (Baisse de la PA)
Captopril	NON	75%	<3h	<12h
Enalapril	OUI	60%	11h	24h
Lisinopril	NON	25%	12h	24h

Elimination rénale:
Posologies réduites en cas d'insuffisance rénale sévère

IEC : Indications

1. Hypertension artérielle (tous)
2. Insuffisance cardiaque (captopril, enalapril, cilazapril, périndopril, quinalapril, ...)
3. Post IDM (captopril, lisinopril, ...)
4. Néphropathie diabétique (type 1) (captopril, lisinopril)

IEC : Effets indésirables

Effet	Facteurs favorisants	Précautions
IR fonctionnelle	Sténose de l'art Rénale	<i>Posologie ajustée</i> <i>Surveillance K, créatinine</i>
Hyperkaliémie	Insuffisance Rénale Diurétiques épargneurs K	<i>Ionogrammes</i>
Chute de la PA	Diurétique, vasodilatateurs 1ère dose ou changement dose Diarrhée sévère, Régime désodé strict	Surveillance PA

Effet éventuellement dû à la non destruction de la bradykinine :

Toux sèche (3-9 % cas)

Réaction rare d'hypersensibilité (Allergie cutanées, choc anaphylactique, angio-œdème)

Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées :

Risque d' hyperkaliémie : <ul style="list-style-type: none">• Sels de potassium• Diurétiques épargneurs potassiques (amiloride, spironolactone, eplerenone)• Anti-inflammatoires non stéroïdiens (+ risque majoré d'IR aiguë chez les personnes âgées et/ou déshydratées)• Héparine de bas poids moléculaire
Risque d' hypotension : diurétiques hypokaliémisants (par hypovolémie)
Risque de surdosage : lithium (risque d'augmentation de la lithémie)

IEC: Contre Indications

CI absolue :

- Grossesse (2ème et 3ème trimestre) car foetotoxicité et anurie sévère
- Antécédent d'angio-oedème (œdème de Quincke)

Contre indication relative:

- Sténose bilatérale des artères rénales
- Hyperkalémie, médicaments hyperK+
- Grossesse (1er trimestre)
- Hypotension ou instabilité hémodynamique

Antagonistes du récepteur AT1 de l'AT II

Losartan (COZAAR)

Irbésartan (APPROVEL)

Valsartan (TAREG)

Telmisartan (MICARDIS)

Eprosartan (TEVETEN)

-sartan

Candesartan (ATACAND

KENZEN)

Olmesartan (Olmotec)

→ **Antagonistes sélectif du récepteur AT1**

Effets

- Elévation de la rénine plasmatique
- Elévation de AT I, AT II
- Diminution de la sécrétion d'aldostérone
- Pas d'effet prolongé sur la noradrénaline
- **Pas d'effet sur la bradykinine (pas de TOUX)**

Indications

- **Hypertension artérielle** (tous)
- **Insuffisance cardiaque en 2ème intention**, en cas d'intolérance aux IEC (candesartan, valsartan, losartan)
- **Néphropathie diabétique (type 2)** (ex: ibersatan, losartan)

Effets indésirables

Effet	Facteurs favorisants	Précautions
IR fonctionnelle	Sténose de l'artère rénale	Posologie ajustée Surveillance fonction rénale
Hyperkaliémie	Insuffisance rénale Diurétique épargneur de K+	Ionogrammes
Hypotension (rare +)	Diurétique Autres tt vasodilatateur Diarrhées sévères	Surveillance PA

Pas d'effet sur la bradykinine : pas de toux ou angioedème

Interactions

Associations déconseillées :

- Sels de potassium et diurétiques épargneurs potassiques (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) → risque d'hyperkaliémie
- Lithium : Risque d'augmentation de la lithémie (surdosage)
- AINS : Risque majoré IR aiguë (âgé et/ou déshydraté)

CONCLUSION

- SRAA: Rôle majeur dans le maintien de la PA
- Nombreux médicaments avec un impact sur le SRAA, dont les IEC et ARAII
- Médicaments efficaces et bien tolérés dans l'ensemble
- Choix d'une cible thérapeutique offrant le meilleur rapport bénéfice/risque

4. Médicaments neurologiques

Partie 1 :

Neurotransmetteurs centraux

Neurotransmission, 3 dimensions

- **espace anatomique** : communication entre neurones, entre différentes régions anatomiques
- **temps** : signaux rapides (ms) (GLU, GABA) / lents (>ms) (NA, DA, 5HT)
- **fonction** : cascade d'événements moléculaire et cellulaire

Récepteurs couplés aux protéines G →

G →

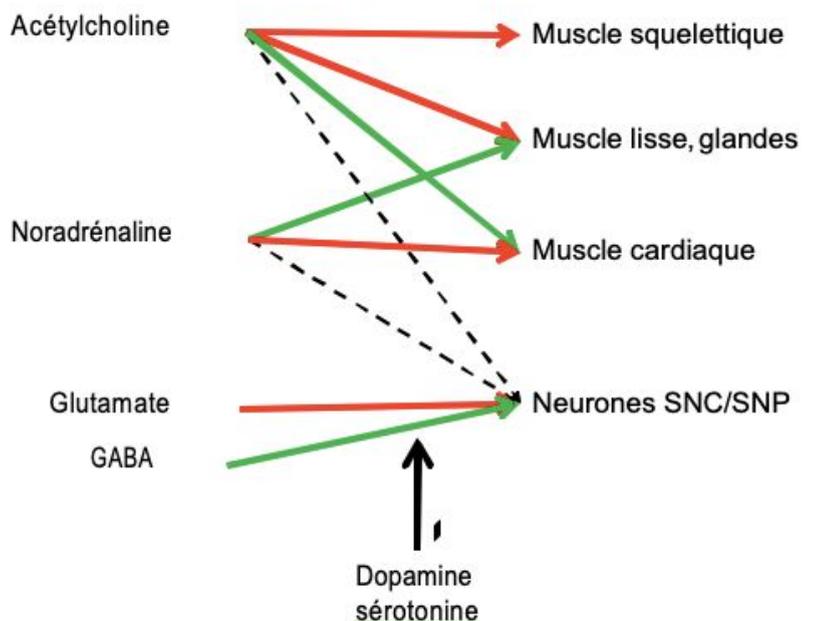
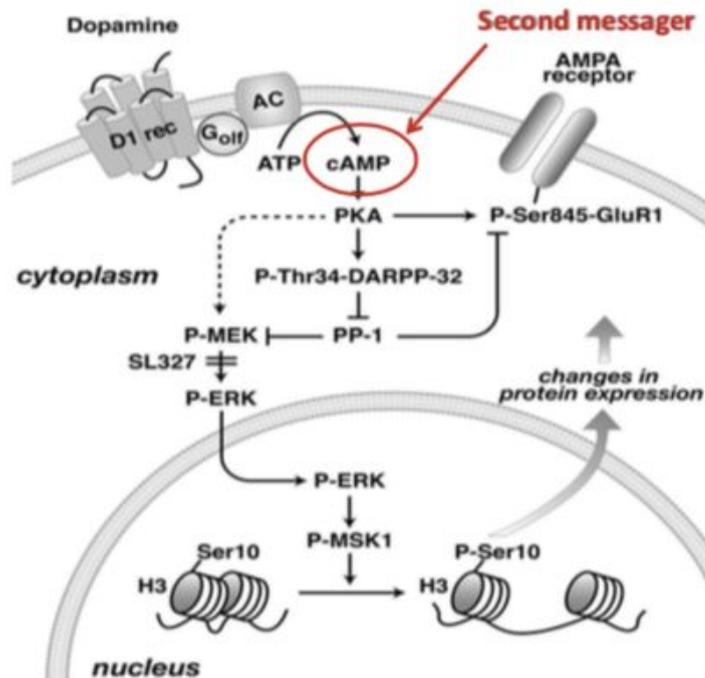
Pharmacologie des neuromédiateurs

- Localisation : lieu de synthèse => territoire d'innervation
- Métabolisme du neuromédiateur
 - Synthèse ← précurseur (L-DOPA, lévodopa)
 - Stockage
 - Libération
 - Catabolisme ← inhibiteurs (IMAO, COMT, IDCC)
 - recapture ← Inhibiteurs (IRS, cocaïne, amphetamine)
- Effets
 - Effets biologiques (récepteurs) ← Agonistes, antagonistes
 - Effets cliniques

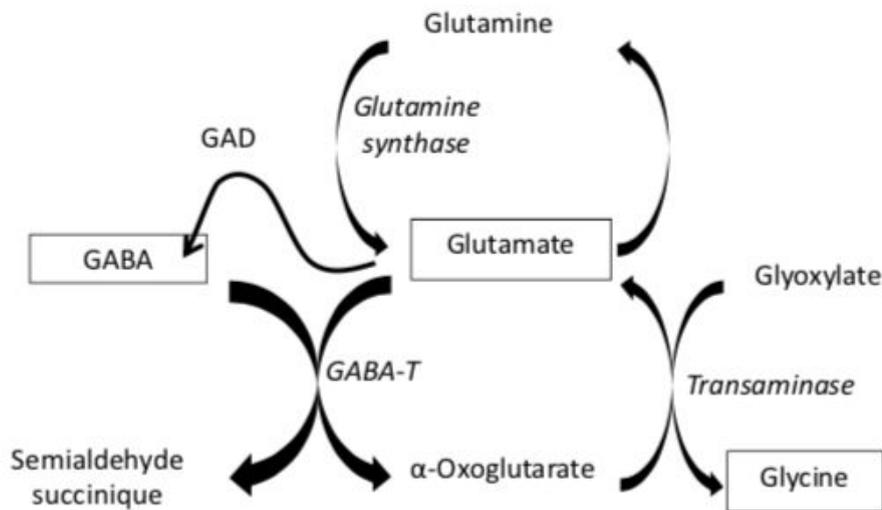
Principaux neurotransmetteurs →

Acides aminés transmetteurs

- Glutamate = excitateur
- GABA = inhibiteur
- Glycine = inhibiteur



Métabolisme des Aa neurotransmetteurs



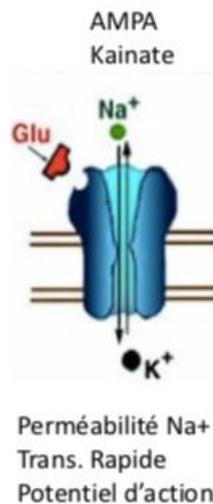
I - Glutamate

Récepteurs du glutamate

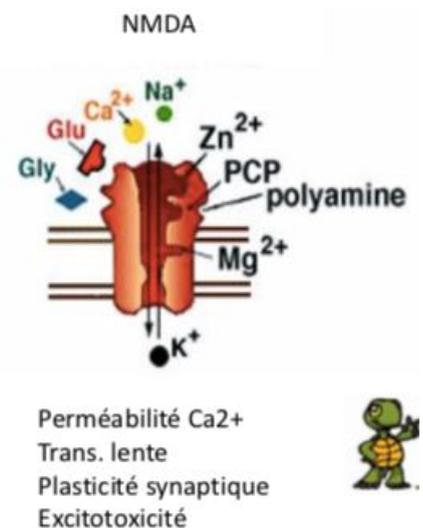
- Canaux
- NMDA
- Non-NMDA (AMPA, kaïnate)
- Métabotropiques (7DTM)

Effets du glutamate dans le SNC

- Nt **excitateur**
- Effets **pro-convulsivants** (certains antagonistes des récepteurs du glutamate ont un effet antiépileptique)
- La stimulation excessive du récepteur NMDA a des effets **neurotoxiques** (des antagonistes des récepteurs NMDA sont proposés comme neuroprotecteurs)



Perméabilité Na^+
Trans. Rapide
Potentiel d'action



Perméabilité Ca^{2+}
Trans. lente
Plasticité synaptique
Excitotoxicité



II - GABA

- Formation à partir du glutamate
- Neurotransmetteur (neuromodulateur) inhibiteur
- Présent essentiellement au niveau des interneurons (seule voie: cervelet et striatum)

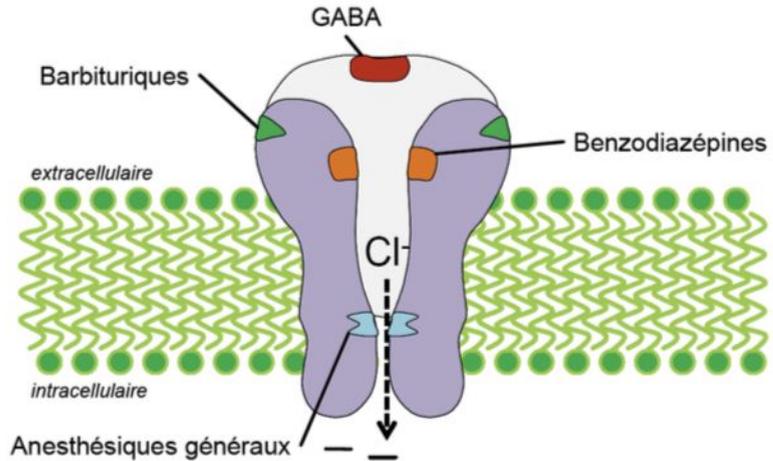
Récepteurs du GABA

- **GABA-A** (canal ionique) en post-synaptique, inhibition rapide, 3 sous-unités (α,β,γ), site GABA en extra

- **GABA-B** (prot G) en pré et post-synaptique, inhibition canal calcique voltage dépendant (réduction de la libération de neurotransmetteur), ouverture canal potassique (diminution excitabilité)

Effets pharmacologique du GABA dans le SNC

- GABA-A
 - Anticonvulsivant
 - Anxiolytique
 - Amnésiant
 - Sédatif
- GABA-B
 - Antispastique
 - Myorelaxant

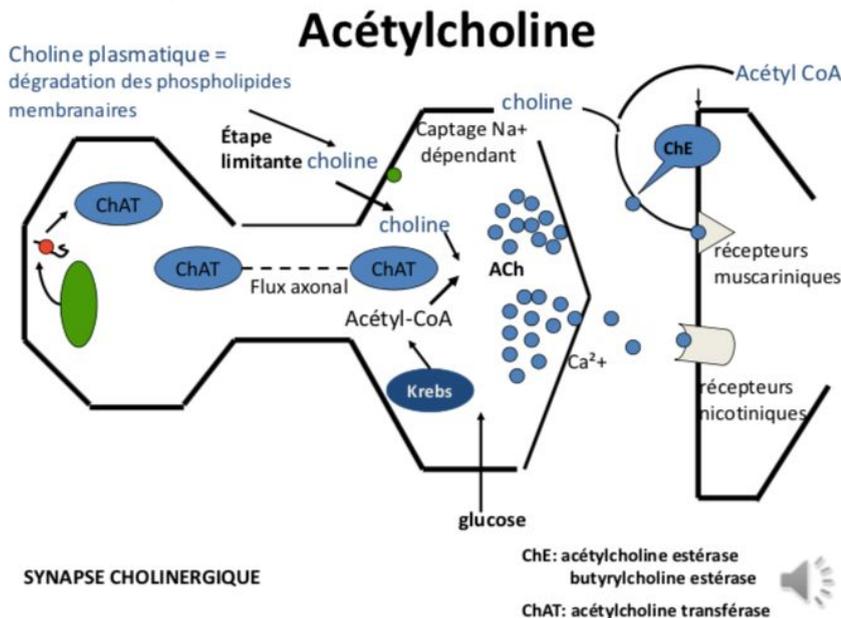


Substances interagissant sur le GABA

- sur **GABA-A** : peuvent agir sur le site GABA-A, sur un ou plusieurs sites modulateurs, sur le canal chlore :
 - Benzodiazépines, récepteurs aux BZD
 - Barbituriques
 - Alcool
 - Neurostéroïdes

sur **GABA-B**,
→ baclofen = antispastique

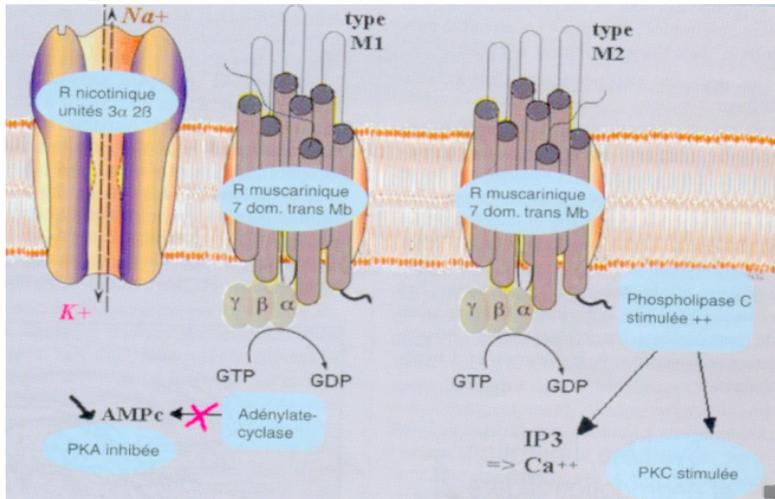
III - Acétylcholine



L'acétylcholine agit sur :

- Le système nerveux autonome (parasympathique, sympathique, gg du paraS et du S) : cœur, glandes, fibres musculaires lisses, œil
- Muscle (jonction neuromusculaire)
- SNC

Récepteurs de l'acétylcholine



Récepteurs nicotiniques

Récepteur canal (Na^+ , Ca^{2+}):

1) **Nm** : jonction neuro musculaire → contraction

2) **Nn** : ganglion (SNA) → dépolarisation

SNC (hippocampe/cortex)
attention, apprentissage, éveil, perception sensorielle, activité locomotrice, perception douleur, température corporelle

Modulation autres NT

Récepteurs muscariniques

1) **Récepteurs M1**: neurones (SNC: hippocampe, cortex), glandes pariétales gastriques → effets excitateurs

2) **Récepteurs M2**: muscle et nerf (cœur, présynaptique, SNC) → effets inhibiteurs

- nœud SA: hyperpolarisation

- nœud AV: conduction

- ventricule: force contraction

3) **Récepteurs M3**: glandes, muscle lisse

→ effets excitateurs (sécrétion, contraction),

VASODILATATION par libération locale de NO

Effet de l'acétylcholine dans le SNC

- Eveil : effet stimulant et excitant (récepteurs nicotiniques)

- Mémoire : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase centrale => Alzheimer effet confusiogène des anti-cholinergiques

- Coordination motrice : effet bénéfique des médicaments anticholinergiques sur le tremblement de la maladie de Parkinson.

- Effets périphériques

IV - Les amines

1 - Noradrénaline

Récepteurs

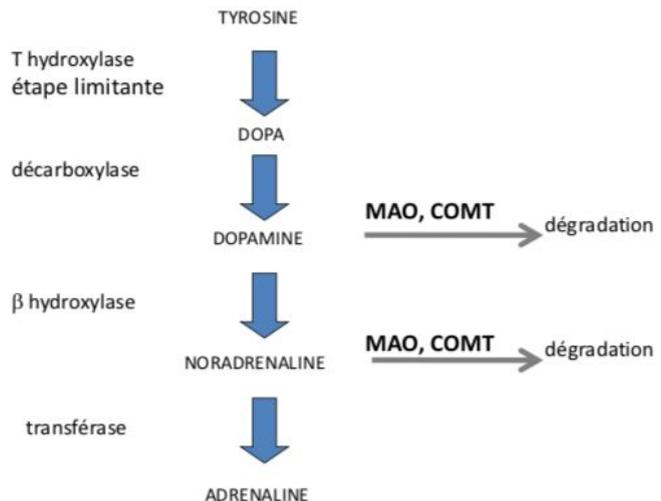
• α_1 , α_2 ; β_1 , β_2 , β_3

• second messagers:

– α_1 : active phospholipase C

– α_2 : inhibe adényl cyclase

– β : stimule adényl-cyclase



Effets périphériques :

- a1: VC, relaxation fibres musculaires lisses, sécrétion salivaire, glycogénolyse hépatique
 - a2: inhibition libération NA et Ach, agrégation plaquettaire, inhibition sécrétion d'insuline
 - b1: cœur
 - b2: BD, VD, glycogénolyse hépatique, tremblement, lipolyse
- Noradrénaline stimule a et b1, adrénaline stimule a, b1 et b2

Effets de la noradrénaline sur le SNC

- Rôle dans éveil/sommeil, effets des psychostimulants (amphétamine, cocaïne)
- Humeur : effets des antidépresseurs noradrénergiques
- Moteur : stimulation des voies noradrénergiques projetant vers le cervelet → tremblement
- Tension artérielle (action centrale) : stimulation des récepteurs alpha-2 centraux => effets hypotenseurs
- Effets périphériques

2 - Dopamine

- Neuromédiateur important (moteur, affectif, cognitif)
- Même voie de synthèse que NA

Principales voies dopaminergiques :

voie tubéro-hypophysaire, voie nigro-striatale, voie méso-limbique, voie mésocorticale, striatum, cortex frontal

Récepteurs

• D1, D5 : types D1

- Couplés + adénylate cyclase
- activation en post-synaptique

• D2, D3, D4 : types D2

- Couplés - adénylate cyclase
- inhibition en pré et post synaptique

Effets de la dopamine (SNC)

- Motricité
 - voie nigro-striée
 - initiative, harmonisation
 - maladie de Parkinson
 - antagonistes D2 (NL)
- Humeur-thymie
 - voie méso-limbique
 - plaisir
 - dépendance
 - schizophrénie (D2)
- Eveil, attention, mémoire
 - méso-cortical

Effets de la dopamine (périphérie + endoc)

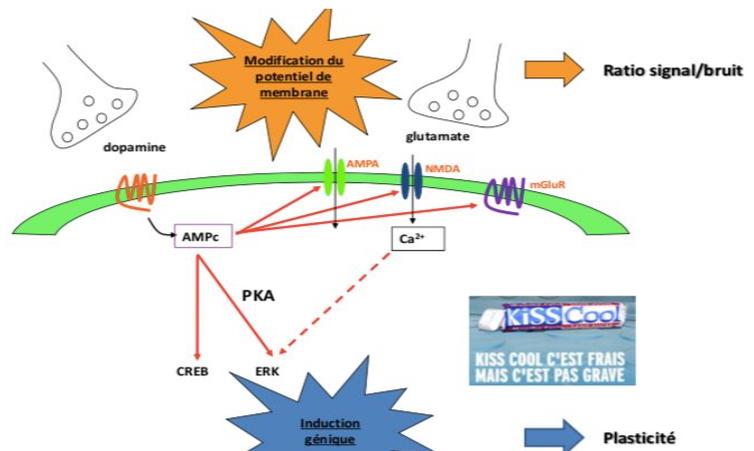
- endocrinologie : voie tubéro-infundibulaire, sécrétion: inhibition (prolactine), stimulation (GH); récepteur de type D2
- area postrema : vomissement
- Périphérie
 - effet agoniste alpha et bêta adrénergique
 - effet agoniste DA (VD)
 - augmente débit rénal et la natriurèse
- dose:
 - faible dose: VD (rein + DA +)
 - forte dose: VD (rein), VC (a1), I+ (b1)

Médicaments

- **Précurseur** L-Dopa, dopamine (ne passe pas la BHE)
- **Inhibiteurs de la dégradation** : ICOMT, IMAO
- **Antagonistes** neuroleptiques, antipsychotiques 1ère génération (DA-), 2e génération (DA-/5HT2-)

• **Agonistes**

- bromocriptine D1, D2
- apomorphine D2
- pramipexole D3
- pergolide D1, D2, D3
- ropinirole D2



Neuroleptiques : blocage DA	
1 - Strio-nigrique	- Syndrome extrapyramidal - Dyskinésies secondaires
2 - Méso-limbique	- Antiproductif
3 - Méso-cortical	- Effets négatifs - Troubles cognitifs
4 - Tubéro-infundibulaire	- Galactorrhée - Gynécomastie - Aménorrhée

3 - Sérotonine (= 5-HT, 5-hydroxytryptamine)

Principales voie sérotoninergiques : noyau du raphé, moëlle épinière

Récepteurs de la sérotonine

- Récepteurs **5-HT1**, effet principalement inhibiteur dont il existe plusieurs sous-types :
 - **5-HT1A** : inhibiteur => anxiété, dépression
 - **5-HT1B** et **5-HT1D**: pré-synaptiques, système des ganglions de la base, vaisseaux (effet vasoconstricteur)
- **5-HT2**: excitateur, effets hallucinogènes, effet vasoconstricteur
- **5-HT3**: canal, area postrema (vomissement)
- **5-HT4**: striatum, action facilitatrice sur la libération d'acétylcholine
- **5-HT6**: effets sur la cognition
- **5-HT7**: cognition, humeur, sommeil
- Transporteur de la sérotonine, **5-HTT**, exprimé sur les terminaisons des neurones sérotoninergiques

Effets cliniques de la sérotonine

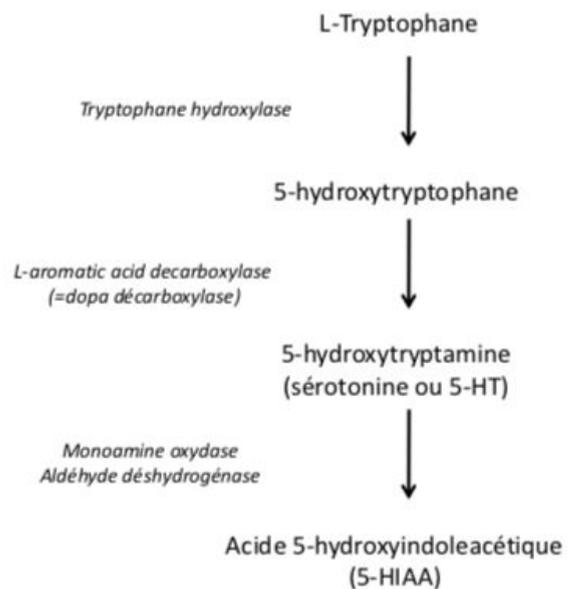
- rythme veille/sommeil
- anxiété, humeur, appétit, douleur
- centres du vomissement
- en périphérie : mobilité gastro-intestinale, vasoconstriction, lipolyse

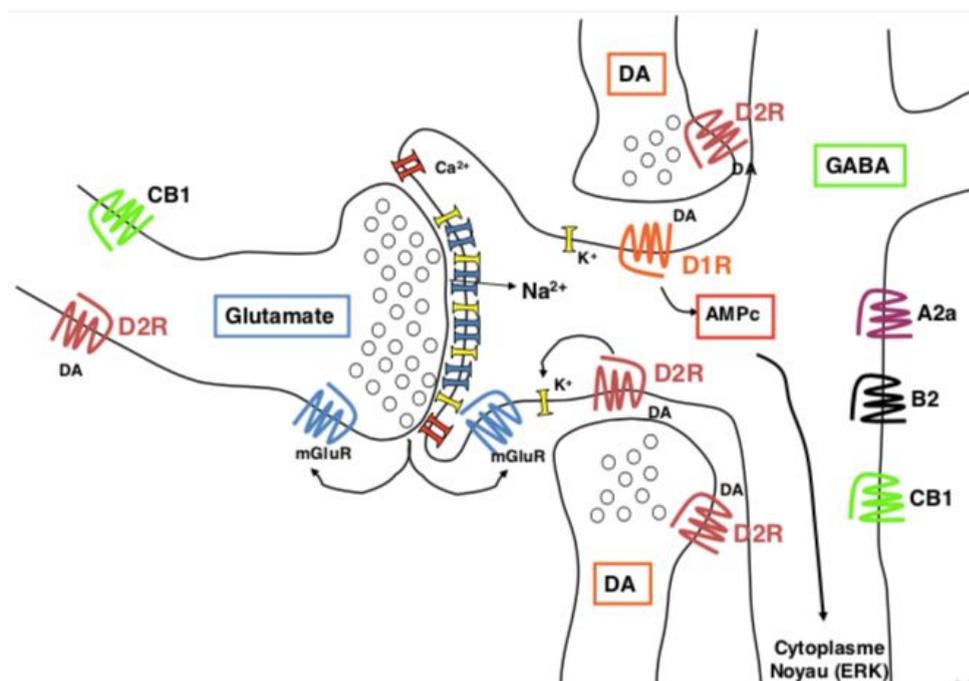
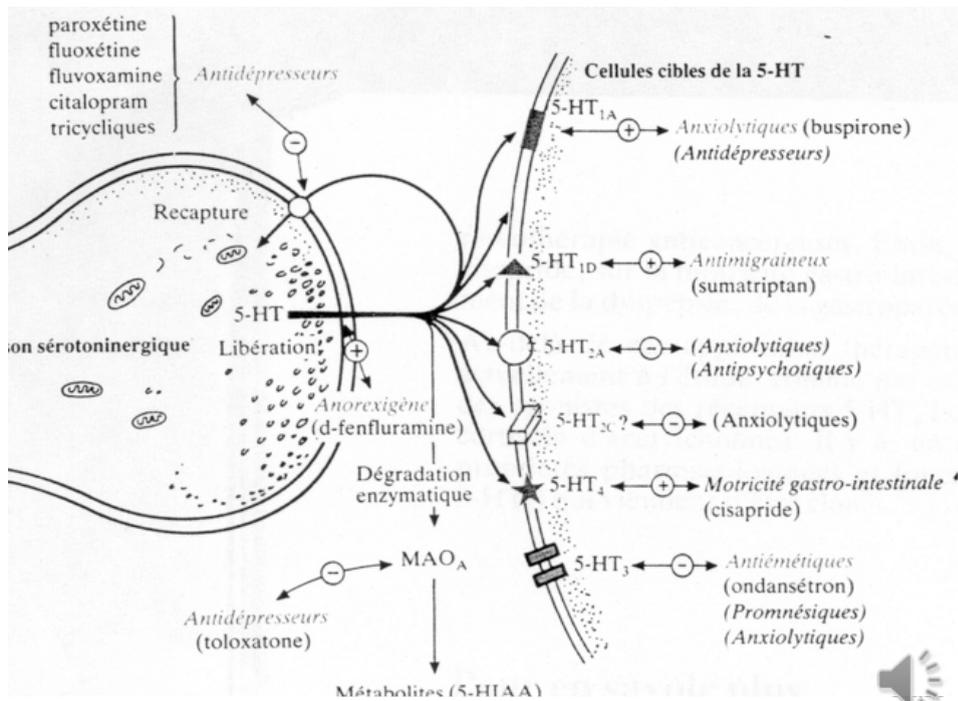
Médicaments

<ul style="list-style-type: none"> • Antiémétiques : chimiothérapie, Ondansétron (5HT3) • Antidépresseurs : IRS, imipraminiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Migraines : triptan agonistes 5-HT1D • Neuroleptiques atypiques: clozapine, rispéridone, olanzapine • Anxiolytiques : 5HT1, 5HT2
---	---

Autres neurotransmetteurs

- Histamine
- Mélatonine
- Adénosine
- Cannabinoïde
- Neuropeptides
- Neurotransmetteurs lipidiques





Partie 2 : Psychotropes

I - Introduction

Théorie biologique

1. Arguments amenant à faire penser que les pathologies psychiatriques/neurologiques seraient en rapport avec un dysfonctionnement de un (?) plusieurs (?) neuromédiateurs
2. Causes ou conséquences ?
3. Modification activité de certaines régions cérébrales
4. Neurotransmetteur (NT) présent dans des parties bien précises du système nerveux et assure des fonctions particulières.

Physiologie synaptique

- Dépolarisation présynaptique → ouverture des canaux Ca^{2+} voltage dépendant présynaptique
- Libération par le neurone présynaptique d'un NT dans la fente synaptique
- Stimulation, par l'intermédiaire d'un récepteur, du neurone postsynaptique afin de transmettre le signal
- Système impliquant :
 - Synthèse et stockage de NT dans le neurone présynaptique
 - Récepteurs post-synaptiques spécifiques
 - Système de régulation (+/-) du NT sur le neurone présynaptique
- Rôle : assurer la transmission de l'information
- Neurone présynaptique :
 - Synthèse et libération de NT
 - Recapture par transporteur spécifique
 - Liaison autorécepteurs
- Fente synaptique : dégradation
- Neurone postsynaptique :
 - Récepteurs spécifiques aux NT : récepteurs-canaux (ionotropiques) ou GPCR (métabotropiques)
 - Activation des voies de signalisation
 - Dépolarisation

Cibles pharmacologiques de la synapse

Augmentation ou diminution de la neurotransmission :

- 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. Neuroleptiques / Antipsychotiques

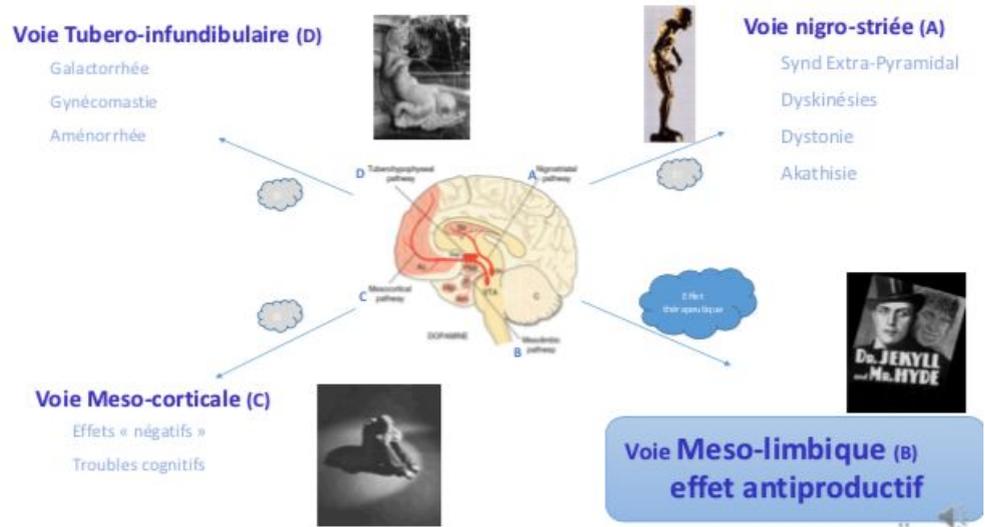
Ce qui sous-tend l'effet thérapeutique ET est commun à tous les neuroleptiques...
[conventionnels (1ère génération) et atypiques (2ème génération)]

→ **Blocage des récepteurs dopaminergiques = antagonistes DA**

Antagonistes des Récepteurs DA

Voies dopaminergiques :

- A : Nigro-striée → *contrôle mouvement*
- B : Mésolimbique → *si hyperactivation: comportements (plaisir, addictions, hallucinations, délire)*
- C : Mésocorticale → *si hypofonctionnement: symptômes négatifs (retrait), cognitifs AE des NL*
- D : Tubéro-infundibulaire → *Voie endocrinienne (prolactine)*



NLP : Autres effets pharmacologiques

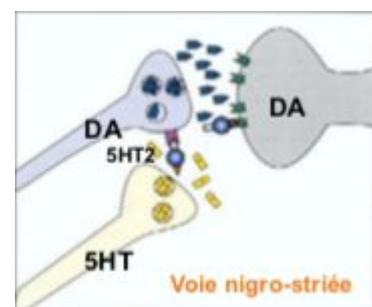
- **Anticholinergique**: constipation, bouche sèche, rétention urinaire, troubles mémoire, confusion
- **Blocage α_1 noradrénergique**: hypotension artérielle, hypotension orthostatique
- **Antihistaminique H1**: sédation, modification comportement alimentaire
- **Blocage 5-HT₂**: anxiolyse, modification comportement alimentaire

Classifications des antipsychotiques

- **Chimique** : 9 familles chimiques différentes
 - **Clinique** :
 - Neuroleptiques polyvalents: Halopéridol, Fluphénazine
 - Neuroleptiques sédatifs: Alimémazine
 - Neuroleptiques incisifs ou désinhibiteurs: Chlorpromazine, Dropéridol, Sulpride, ...
 - Classification basée sur les **effets indésirables** :
 - Antipsychotiques classiques (1ère génération)
 - Antipsychotiques atypiques (2nde génération)
- **POINT COMMUN** : Antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂

NLP : Neuroleptiques conventionnels (1ère génération)

- Phénothiazines : Chlorpromazine / Largactil®
- Butyrophenones : Haloperidol / Haldol®
- Thioxanthenes : Flupentixol / Fluanxol®
- Benzamides : Amisulpride / Dogmatil®



NLP : Antipsychotiques atypiques (2ème génération)

1) Interaction DA / 5HT au niveau nigro-strié.

5HT2-R : augmentation libération DA. Peu ou pas de blocage DA au niveau nigro-strié

2) Antagoniste DA au niveau méso-limbique

→ Moins de Synd Extra-Pyramidal, effet anti-productif par blocage des récepteurs D2 meso-limbique

• Risperidone, Risperdal®

• Olanzapine, Zyprexa®

• Quetiapine, Xeroquel®

• Clozapine, Leponex®

→ *Attention agranulocytose, surveillance NFS (pour prescription, dispensation), carnet spécial*

AP : Aripiprazole, ABILIFY*

• D2 agoniste partiel: effet différent en fonction DA local et différentes voies

• Effets associés:

- 5HT2 antagoniste : peu de synd extra-pyramidal et d'effets cognitifs

- 5HT1A agoniste partie : effet sur anxiété, dépression effets négatifs et cognitifs

AP : double potentialité d'agoniste et d'antagoniste

Médiateur endogène absent ou en concentration très faible au niveau du récepteur	Médiateur endogène (qualité d'un agoniste entier) présent avec une concentration augmentant ou agoniste entier présent
→ agoniste partiel se lie au récepteur et exerce une activité d' agoniste partiel en terme d'effet	- la substance « agoniste partiel » a une affinité suffisante pour déplacer le médiateur ou l'agoniste entier - la substance « agoniste partiel » va agir en tant qu' antagoniste en terme d'effet

AP : Galénique

• Administration par voie orale

• Forme injectable

- Pour effet rapide (état d'agitation) → Loxapac

- Pour effet prolongé (NAP= forme « retard »), observance → Haloperidol,

Fluphénazine, Pipotiazine...

AP : Rapport Bénéfice/Risque

Syndrome parkinsonien, mouvements anormaux

Syndrome extra-pyramidal : 10 à 30% des neuroleptiques conventionnels vs 2 à 10% pour atypiques

Blocage DA → Dyskinésie

• Aiguë (torticolis spasmodiques, trismus, crises oculogyres)

- Survient en règle dans les 1ers jours (4-5 j) d'un traitement neuroleptique

- Chez nourrisson et prise antiémétique

• Tardive

- Physiopathologie: *Hypersensibilité des récepteurs (34% [Silvestri, 2000], Altérations morphologique?, génétique?, atteinte d'autres systèmes (ACh, GABA, Glu))*

- F° coefficient de fixation : peu avec Clozapine

- Risque de survenue : 5 à 10 fois moindre avec les neuroleptiques atypiques; Si doses élevées et traitement chronique; Si « cure » systématique d'anticholinergiques

→ MAIS manque de recul Surtout avec patients de novo et NL atypiques

Blocage DA , 5-HT, Histamine → Prise de Poids

Chez l'adulte > 0.42 kg par semaine sur 10 semaines. Chez l'enfant 0.4 à 0.68kg/ semaine.

Blocage DA → Troubles endocriniens, sexuels, métaboliques

- Élévation prolactine (dose-dépendant): galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée, dysfn° sexuelle
- Troubles sexuels sous-estimés : baisse de libido, trouble de l'érection/éjaculation, du cycle, orgasme, gynécomastie, galactorrhée. Liés: au blocage dopaminergique, à la sédation, à l'hyperprolactinémie
- Diabète++++ (blocage DA, 5HT, Histamine)
 - Prévalence diabète prise antipsychotique : 9.7% homme, 14.7% femmes, intolérance glucose chez schizophrène, mode de vie, prise de poids++++ induite par NL, diminution sensibilité à l'insuline
 - Augmentation risque cardio-vasculaire

Autres

- Augmentation du risque d'AVC (x 1.6-1.7) : Population âgée, démence, Survenue rapide par rapport à l'institution traitement (6 mois), En rapport avec ? : Pathologie Vx?, troubles du rythme?, coagulation?...
- Augmentation mortalité (effet noté pour tous les NL) : personne âgée, démence...
- Abaissement du seuil épileptogène
- Allongement QT+++ torsades de pointe : /!\ associations médicamenteuses, ECG +++

Syndrome malin des neuroleptiques

- Hyperthermie (> 38 °C)
- Hypertonie majeure, augmentation CPK
- Tremblements
- Trouble de la conscience
- Troubles neurovégétatifs (pâleur, hypersudation, hypersialorrhée, tachycardie, hypotension artérielle, tachypnée)
- Rhabdomyolyse, insuffisance cardiaque/rénale
- N'importe quel NLP
- Nécessite ARRÊT du neuroleptique, REANIMATION

EI des antipsychotiques

Type d'EI	Type d'AP	Gravité	Fréquence	Surveillance, CAT
Effets extra-pyramidaux aigus : dyskinésie, sd parkinsonien	AP 1ère génération +++ 2ème g +	+	Très fréquent	Repérer les symptômes Injection IM d'anticholinergiques
Dyskinésies tardives (mouvements de mâchonnement)	AP 1ère génération +++ 2ème g +	++	Fréquent	Pas de traitement efficace
Gynécomastie/ galactorrhée	AP 1g +++ 2g ++	++	Fréquent	Surveiller le volume mammaire
Syndrome malin des neuroleptiques	AP 1ère génération et 2ème g	+++ Urgence vitale	Rare	Surveillance Arrêts des antipsychotiques Transfert en réanimation

Trouble de la repolarisation (augmentation QT, torsade de pointe)	AP 1ère génération et 2ème g	+++	Assez fréquent	Réaliser ECG avant instauration d'un traitement Surveillance ECG
Agranulocytose	Clozapine (Leponex)	+++	Rare	Surveillance régulière NFS
Désordre métabolique (prise de poids massive, diabète, désordre lipidique)	AP 1ère génération + et 2ème g +++	++	Fréquent	Règles hygiéno-diététiques Surveillance poids, BMI tous les mois puis tous les 3 mois Surveillance de la glycémie et du bilan lipidique

Indications des neuroleptiques	
Psychiatrie	– Schizophrénie, troubles du comportement, état maniaque, état d'agitation (forme injectable) – trouble bipolaire (Quetiapine)
Neurologie	– Manifestations de type psychotique (hallucinations/délire) dans : • Maladie Alzheimer (ne doivent être prescrits que de façon ponctuelle) • Maladie de Parkinson (clozapine: cf cours de neuro-pharmacologie) – Attention aux effets indésirables

III. Antidépresseurs

Théorie biologique de la dépression : Hypofonctionnement monoaminergiques (5-HT) avec en retour hypersensibilité des récepteurs

- Imipraminiques non sélectifs
- IRS: Inhibiteurs sélectifs du Recaptage de la 5-HT
- IRSNA: Inhibiteurs sélectifs du Recaptage de la 5-HT et NA
- IMAO: Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

Mécanismes d'action des AD →

NEUROTRANSMETTEURS	MÉCANISMES	DCI/CLASSE CHIMIQUE	
Augmentation sélective de la sérotonine	Inhibition de la recapture de la sérotonine	citalopram	
		escitalopram	
		fluoxétine	
		fluvoxamine	
		paroxétine	
		sertraline	
Augmentation mixte de la sérotonine et de la noradrénaline	Inhibition de la recapture de la sérotonine et noradrénaline	imipraminiques	clomipramine amitryptiline
		Inhibiteurs mixte de recapture	minalcipran venlafaxine
	Inhibition de la monoamine oxydase A	moclobemide	
	Antagonisme des récepteurs alphas adrénergiques	mirtazapine miansérine	
Modulation de la sérotonine et de la mélatonine	Agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagonisme des récepteurs 5HT _{2c}	agomélatine	

AD imipraminiques

- Ce qui sous-tend l'effet thérapeutique
 - Inhibition recaptage 5-HT, NA, DA
 - Modification sensibilité et nombre de récepteurs
- Autres effets pharmacologiques
 - Effets indésirables
 - Anticholinergique M1 (Surveillance ECG et TA) → cœur, oeil, sécrétions, mémoire
 - Antihistaminique H1 : poids, sédation
 - Bloqueurs α_1 (Surveillance ECG et TA) → hypotension, HTO, sédation
- Autres effets :
 - Cardiaques: tachycardie par effet anticholinergique, alpha -, beta + et quinidine, risque troubles du rythme +++
 - Autres effets indésirables non spécifiques (idem pour tout antidépresseur) liés à la maladie: tentative de suicide, inversion humeur, délire

Pharmacocinétique:

- Résorption digestive rapide et importante
- Forte affinité tissulaire
- Métabolisme hépatique (dérivés actifs et inactifs)
- Elimination rénale
- Passage trans-placentaire et dans le lait maternel

IRS : Inhibiteur de recapture de la 5-HT

- Ce qui sous-tend l'effet thérapeutique : inhibition recapture 5-HT
=> Moins d'effets indésirables ?? Sur le cœur oui (pas tous) mais autres effets fréquents
- Autres effets indésirables
 - Effets digestifs nausées (début de traitement)
 - Akathisie
 - Troubles sexuels
 - Hyponatrémie : SIADH à l'origine d'une confusion (personne âgée)
 - Exacerbation anxiété
 - Syndrome sérotoninergique
 - Saignements (*ecchymoses, purpura, hémorragies gastro-intestinales: inhibition recaptage au niveau plaquette?*)

Fluoxétine	Prozac®	▪ PK:	✓ Résorption digestive
Paroxétine	Deroxat®		✓ Métabolisme hépatique
Sertraline	Zoloft®		✓ Elimination biliaire et urinaire
Fluvoxamine	Floxyfral®		✓ T $\frac{1}{2}$ d'environ 24h sauf fluoxétine (2-7j)
Citalopram	Seropram®		✓ Interactions :
Escitalopram	Seroplex®		• Inhibiteurs CYP 2D6 : Fluoxétine
		• Inhibiteurs CYP 1A2 : Fluvoxamine	
		• Inducteurs : Millepertuis	



IRSNA : Inhibiteur de recapture 5-HT/NA

Venlafaxine (Effexor®), Milnacipran (Ixel®), Duloxetine (Cymbalta®)

- Même effet que IRS plus effet NA : Cœur et TA ++++ → Surveillance TA
- PK: Résorption digestive, métabolisme hépatique, élimination urinaire, T 1/2 = 3-11h

Antagonistes des récepteurs aux amines

- Mirtazapine (Norset®) bloque α 2-pré
- Miansérine (AthyMil®)(tétracyclique) bloque α 2-pré + 5-HT2-post et α 1-post
- Agomélatine: Agoniste mélatonigergique + antagoniste 5-HT2c
- 'Antidépresseur sédatif'
- Antagoniste α 2-adrénergique (autoR : augmente libération NA et hétéroR : ↑ libération 5-HT), antagoniste 5-HT2 (évite agitation, anxiété)
- **PK** : Résorption digestive, métabolisme hépatique, élimination biliaire et urinaire, t1/2 d'environ 30h
- **Effets indésirables** :
 - Agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombopénie
 - Somnolence, orexigène
 - Rares hypotensions orthostatiques, tremblements, nausées, arthralgies
- **CI et Interactions**: IMAO, alcool, autres médicaments sédatifs

AD IMAO

Inhibiteurs de la Monoamine oxydase (IMAO)

- **Irréversible et non sélectif** : HTO, insomnie, troubles sexuels
 - Restriction alimentaire (effet tyramine « fromage »), caféine
 - HTA majeure+++ peut être mortelle (collapsus vasculaire, Hie cérébrale)
 - Interactions médicamenteuses ++++ Prescription en 2nd ligne
 - Dépression résistante
 - Iproniazide ®, Marsilid ®
- **IMAO sélectifs** (MAO A or MAO B) réversible for MAO A Moclobemide Moclamine®
→ Risque syndrome sérotoninergique si association Triptan, Selegeline

Indications

- Episode dépressif majeur (essais contrôlés)
- Délai action: **15 j / 3 semaines**, à dose efficace pour tous
- Durée traitement : **16 à 20 semaines**. Au bout de 6 mois : réduction risque récides, prolonger traitement diminue risques de récides
- 30% de non répondeurs quelque soit traitement... donc association :
 - Antipsychotiques si anxiété , éléments psychotiques
 - non systématique avec BZD
- Syndrome de sevrage implique arrêt progressif
- Risque suicidaire, virage maniaque, diminution seuil épileptogène
- Troubles anxieux (anxiété généralisée, attaque de panique, anxiété sociale, TOC,...) pas tous et dose ≠
- Antalgique, douleurs neuropathiques (imipraminiques, IRSNA)
- Enurésie (imipraminiques)
- (Antimigraineux)

IV. Anxiolytiques

3 NT sont impliqués dans les bases biologiques de l'anxiété :

- GABA
- Noradrénaline
- Sérotonine (via récepteurs 5-HT₂)
- Et d'autres... Glu, CCK

A - Benzodiazépines

Classe anxiolytique de référence, homogène sur le plan pharmacologique

- Anxiolyse
- Sédation
- Anticonvulsivante
- Oréxigène (animal)
- Myorelaxante
- Amnésiante
- Tolérance,
- Dépendance

Mécanisme d'action des Benzodiazépines

1) Modulation de l'effet du GABA <ul style="list-style-type: none">• Benzodiazépine se fixe sur récepteur GABA-A• Ouverture canal chlore (nécessité GABA)	<ul style="list-style-type: none">• ↑ Conductance Cl⁻ (réponse rapide)• Hyperpolarisation donc diminution de l'excitabilité	2) ↓ 5HT Diminution sérotonine
---	---	--

- **Prescription doit être** : limitée dans le temps; réévaluée (attention à dépendance), en fonction de l'indication (anxiolytiques, hypnotiques)
- **Arrêt du traitement** doit se faire de façon progressive pour éviter l'**effet rebond** et le **syndrome de sevrage**

Contre-indications :

- Insuffisance respiratoire,
- Apnées du sommeil,
- Myasthénie,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Porphyrries
- +/- sujet âgé (éviter, réduire les doses)

Effets indésirables des Benzodiazépines

- Troubles vigilance, confusion (âgé++), hypotonie, somnolence
- Dépression respiratoire → antagoniste (flumazénil)
- Coma – suicide → antagoniste (flumazénil)
- Effets paradoxaux (enfants/vieillard) :
 - agitation – anxiété
 - augmentation insomnie – colère – irritabilité – délire – hallucinations

PK des Benzodiazépines

- Résorption digestive rapide et importante
- T_{1/2} très variable
- Élimination urinaire sous forme de métabolites
- Métabolisme hépatique générant des BZD actives ++++

B - Anxiolytiques vs Hypnotiques

Anxiolytiques		Hypnotiques	
12 semaines	• Alprazolam (Xanax)	• Loprazolam (Havlane)	4 semaines
	• Bromazépam (Lexomil)	• Lormétazépam (Noctamide)	
	• Clobazam (Urbanyl)	• Témazépam (Normison)	
	• Diazépam (Valium)	• Nitrazépam (Mogadon)	
	• Lorazépam (Temesta)	14 jours	
	• Oxazépam (Seresta)		
	• Prazépam (Lysanxia)		
	• Clorazépate (Tranxene) ✓ <20 mg/j		
28 jours	• Clorazépate (Tranxene) ✓ >20mg/j Ordonnance sécurisée	• Apparentés BZD: ✓ Zolpidem ✓ Zopiclone	4 semaines

htt

Durée réglementée, Prescription particulière parfois (Rohypnol)

C - Autres anxiolytiques

• **Antidépresseurs** (anxiété généralisée, anxiété sociale, trouble de la panique, TOC) via les effets sur 5HT

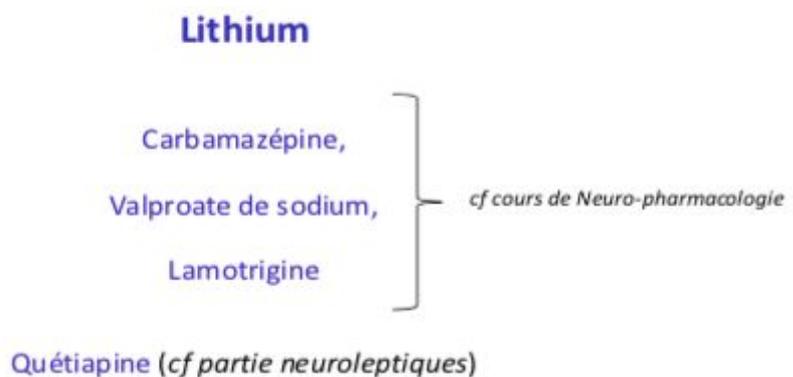
V. Régulateurs de l'humeur

Normothymiques :

Lithium

Mécanisme d'action:

- **Prend la place du Na⁺** dans plusieurs mécanismes de transport de Na⁺ au niveau des membranes cellulaires
- Pompe Na⁺ K⁺ ATPase : effet inhibiteur dû à la **lente dissociation du lithium**
- Effet sur neurotransmetteurs mal connu



PK (important pour maniement)

- Résorption rapide 100% :
 - Cmax en 2 à 4 heures pour forme immédiate, sécrétée pour LP
 - Prises répétées: idem pour LP et immédiate
 - Pas de liaison aux protéines plasmatiques
- Distribution : passe mal la BHE, mais passe lait & placenta
- Pas de métabolisme
- Excrétion REIN avec réabsorption tubulaire de 75% (suit Na⁺)
- 1/2 vie plasmatique : 24h

La compétition entre ions Li et Na⁺ lors de la réabsorption tubulaire explique que des grandes variations dans l'élimination du sodium perturbent la lithiémie.

⇔ Déplétion hydrosodée (diurétique, régime sans sel, diarrhée, sueurs)

⇔ Augmentation réabsorption (Na) Li⁺

⇔ TOXICITÉ ++ ⇔ **Surveillance régime diurétique**

- Détermination plasmatique :
 - Index thérapeutique étroit
 - Relation concentration effet thérapeutique : C mini efficace: 0,5 à 0,8 mEq/l, forme immédiate 12 h après la prise, forme LP 24 h après la prise
 - Attention heure de prélèvement / heure de la dernière prise / forme
 - Surdosage si nausées, tremblements, soif et troubles de l'équilibre
- Contrôle de la fonction rénale, cardiaque, thyroïdienne avant traitement
- Surveillance : fonction rénale (néphropathie tubulo-interstitielle), fonction cardiaque (myocardite), fonction thyroïdienne, association médicamenteuse

Contre-Indications

Absolue:

- Intolérance au gluten,
- Femmes enceintes, allaitantes

Relative: si diminution de l'excrétion rénale, risque de surdosage en cas :

- Insuffisance rénale
- Prise de diurétiques, AINS, IEC

Interactions nombreuses

Associations déconseillées

- Carbamazépine: toxicité neurologique
- Neuroleptique: toxicité neurologique (extra-pyramidale)

Attention

- IRS : risque de syndrome sérotoninergique
- Clozapine : myoclonies

Carbonate de Lithium, Téralithe®

Bilan pré-thérapeutique

- Chez la femme:
 - B-HCG (lithium contre-indiqué si grossesse)
 - Arrêt de l'allaitement
- NFS, glycémie à jeun, ionogramme
- Créatininémie + clairance + protéinurie
- TSHus, T4L, T3, PBI (iodémie protéique)
- ECG si suspicion de troubles du rythme
- EEG si suspicion de comitialité

Posologies

- Commencer par :
 - Téralithe® 250 : 1/2 matin et midi, 1 le soir
 - Téralithe® LP 400 : 1cp le soir
- Ajuster la posologie avec la lithiémie (cible: 0.5-0.8 mEq/l)
 - 24h après le LP 400 mg, 12h après le 250 mg
 - 2 fois/semaine jusqu'à l'équilibre
 - 1 fois/semaine le 1er mois
 - 1 fois/mois le 1er trimestre
 - ensuite, tous les 2 à 3 mois

Indications

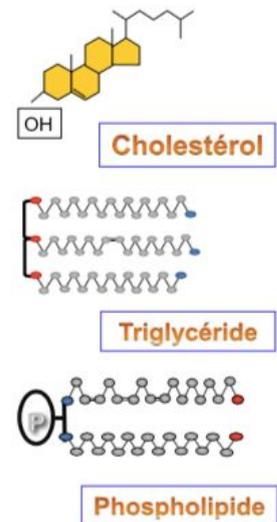
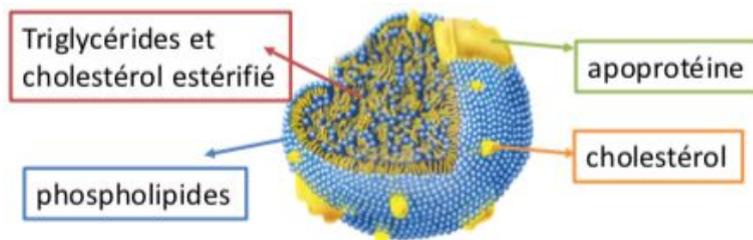
- Prévention rechutes maniaque-dépressives
- Effet curatif des accès maniaques (effet au bout de quelques jours)

5. Médicaments métaboliques

Partie 1 : Hypolipémiant

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

Chylomicrons

- 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 une hydrolyse (lipoprotéine lipase LPL)
- Le chylomicron résiduel (remnant) subit une captation hépatique

LDL-cholestérol (Low Density Lipoproteins) :

- 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 +++ :
 - Oxydation des LDL
 - Dépôts artériels
 - Athérome

→ « **Mauvais cholestérol** »

VLDL (Very Low Density Lipoproteins)

- synthétisées par le foie pour 90%
- riches en TG (apport endogène en lipides)
- devenir : TG dégradés par lipoprotéine lipase LPL

HDL-cholestérol (High Density Lipoproteins) :

- 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 (= <i>tous sauf CM</i>)	type V	hyperTG pure ↑ chylomicrons ↑ VLDL

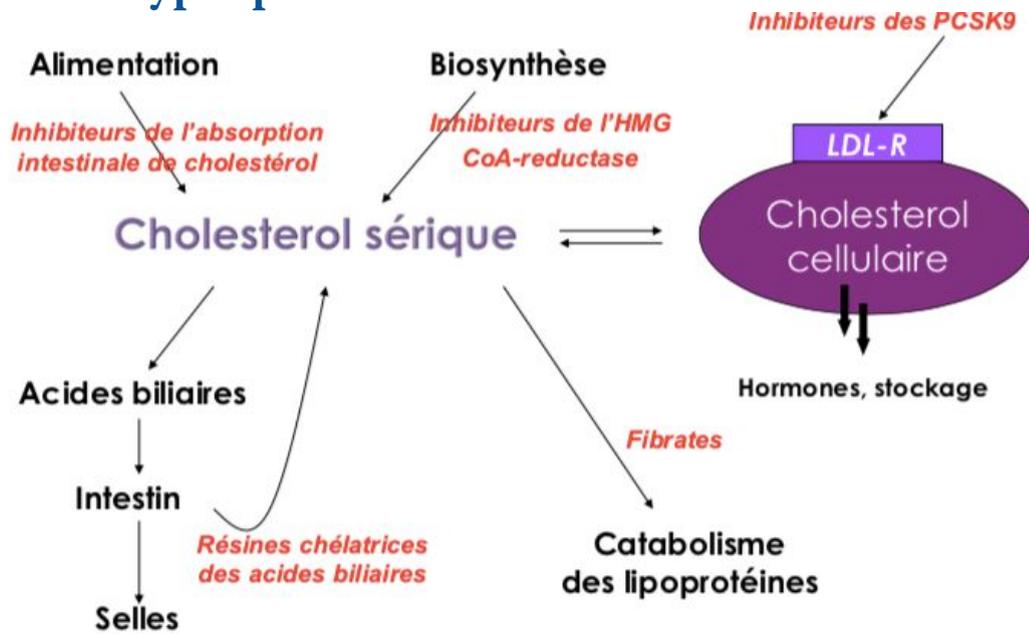
III - Les catégories de risque

	SCORE	Clinique	Diabète	Insuf. rénale
Très haut risque	≥10%	- Prévention secondaire - Athérome carotidien ou coronaire significatif	+ tabac / HTA ou dyslipidémie + microangiopathie	CICr < 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	CICr < 60 ml/min
Moyen risque	1 - 5%		Diabète type 1 ou 2 sans facteur de risque 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:	

IV - Les hypolipémiants



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

Simvastatine (Lodales®, Zocor®)
 Pravastatine (Elisor®, Vasten®)
 Atorvastatine (Tahor®)

Fluvastatine (Fractal®, Lescol®)
 Rosuvastatine (Crestor®)

Régulation de la synthèse du cholestérol :

Inhibition compétitive de HMG - Coenzyme A-réductase :

- Inhibition de la synthèse intracellulaire du cholestérol
- Stimulation de l'activité des récepteurs LDL
- Augmentation de la capture des LDL par les hépatocytes
- Diminution de la production de VLDL

Pharmacocinétique

	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

- Biotransformation hépatique, important effet de premier passage hépatique (prépondérant).
- Les statines les plus hydrophiles (PRAVA, ROSUVA, FLUVA) sont celles qui donnent le moins de douleurs musculaires.
- Pas d'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'insuffisance rénale sauf la PRAVAstatine à forte dose.
- La ROSUVAstatine peut être donnée en séquentiel chez les intolérants musculaires.

Interactions

pharmacocinétiques

- Toute inhibition du CYP3A4 s'associe à une augmentation 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!

Effets indésirables

- Toxicité musculaire :
 - myalgies relativement fréquentes
 - «myopathie» si CPK > 10 N
 - exceptionnellement rhabdomyolyse +++ : favorisée par l'insuffisance rénale 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

→ **Rhabdomyolyses**

- Douleur, faiblesse et œdème musculaires
- Élévation majeure des CPK (30 - 40 N)
- Myoglobémie-myoglobinurie
- Tétraplégie et insuffisance respiratoire
- Syndrome des loges aigu
- Insuffisance rénale avec nécrose tubulaire
- CIVD
- Choc hypovolémique, troubles hydroélectrolytiques

Précautions d'emploi

- 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

Ezetimibe. Seul (Ezetrol®) ou en association avec une statine: E + Simvastatine (INEGY®), E + Atorvastatine (LIPTRUZET®), E + Rosuvastatine (LIPOROSA®)

Pharmacocinétique

Absorption : Voie orale

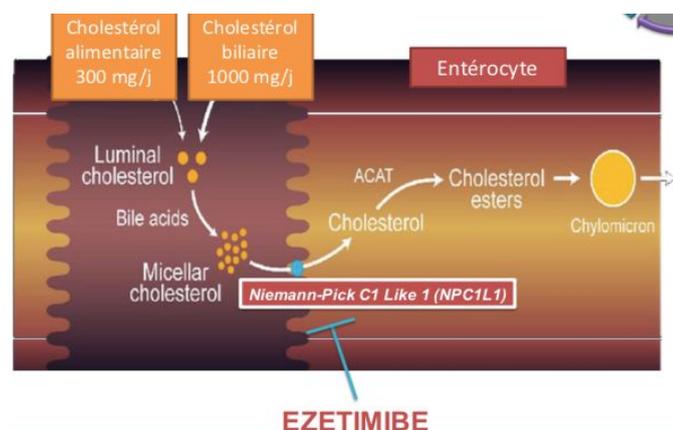
Distribution : circulation entéro-hépatique. Résorption digestive rapide, liaison protéine plasmatique 99%, glycu-conjugaison intestinale et hépatique, élimination biliaire (80%) et urinaire

Élimination : à 70% dans les selles

Demi-vie : 22-24 h (une prise/jour)

Interactions médicamenteuses

Peu. Fibrates (↑), Cholestyramine (↓)



Effets secondaires

- céphalées, gastralgies, diarrhée, myalgies
- élévation des transaminases
- rares cas de rhabdomyolyse et de lithiase biliaire

C - Résines chélatrices des acides biliaires

Colestyramine (Questran®)

Mécanisme d'action

- ↑ HMG-CoA réductase,
- ↑ Chol 7- α -hydroxylase

Pharmacocinétique

Absorption: Pas de 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

Interactions médicamenteuses

- Réduction de la résorption intestinale de AVK : si association AVK + résine, surveillance +++ du niveau d'anticoagulation
- Réduction possible de résorption intestinale d'autres médicaments (thiazides, digitaliques, phénobarbital, etc.)

Effets secondaires

- troubles gastro-intestinaux (douleur, constipation, ballonnement) → syndrome pseudo-occlusif + + +
- traitement prolongé : risque de carence en vitamines liposolubles (vitamines K, D, A, E) (Malabsorption)

D - Inhibiteurs des PCSK9*

Alirocumab (Praluent®), Evolocumab (Repatha®)

Pharmacocinétique

Absorption : voie sous-cutanée, t_{max} 3-7 jours

Biotransformation : Pas d'étude. Il s'agit d'une protéine, donc dégradation en petits peptides et acides aminés

Elimination : liaison à la protéine cible (PCSK9) saturable à voies protéolytiques non saturables

Demi-vie: 17-20 jours (monothérapie); 10-17 jours (+statine)

Interactions médicamenteuses

- Pas d'étude formelle
- Les statines, l'ezetimibe et les fibrates diminuent l'exposition systémique aux inhibiteurs des PCSK9 (clearance des anticorps augmenté par l'augmentation de l'expression de PCSK9 stimulé par les autres hypolipémiants)

Effets secondaires

- Réaction au site d'injection
- Grippe/ Rhinopharyngite/ Infection des voies respiratoires supérieures
- Nausée
- Dorsalgie/ Arthralgie
- Anticorps neutralisants

E - Fibrates

Suffixe DCI: **-fibrate** sauf Gemfibrozil (Lipur®)

Bézafibrate (Befizal ®), Ciprofibrate (Lipanor®), Fénofibrate (Lipanthyl®)

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor) et pharmacologie

	PPARa	PPARg
Distribution tissulaire	Foie, graisse brune, rein, muscles, cœur	Tissu adipeux, intestin macrophages
Activateurs pharmacologiques	Fibrates	Thiazolidinediones
Ligands physiologiques	Leucotriènes B4, Ac. eicosapentaénoïque	PGJ2

HyperTG morbide: gemfibrozil 1200 mg en monothérapie (CI avec statine)

Fibrates en monothérapie chez des sujets avec hyperTg morbide et LDL-c élevé

Pharmacocinétique

- **Absorption:** voie orale, biodisponibilité supérieure à 90 %
- **Distribution :** forte liaison aux protéines plasmatiques (95%)
- **Elimination:** biotransformation hépatique et excrétion rénale

Interactions

- Potentialisation de l'effet des AVK (déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques)
- Risque majoré de rhabdomyolyse en association avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (association déconseillée)

Effets indésirables

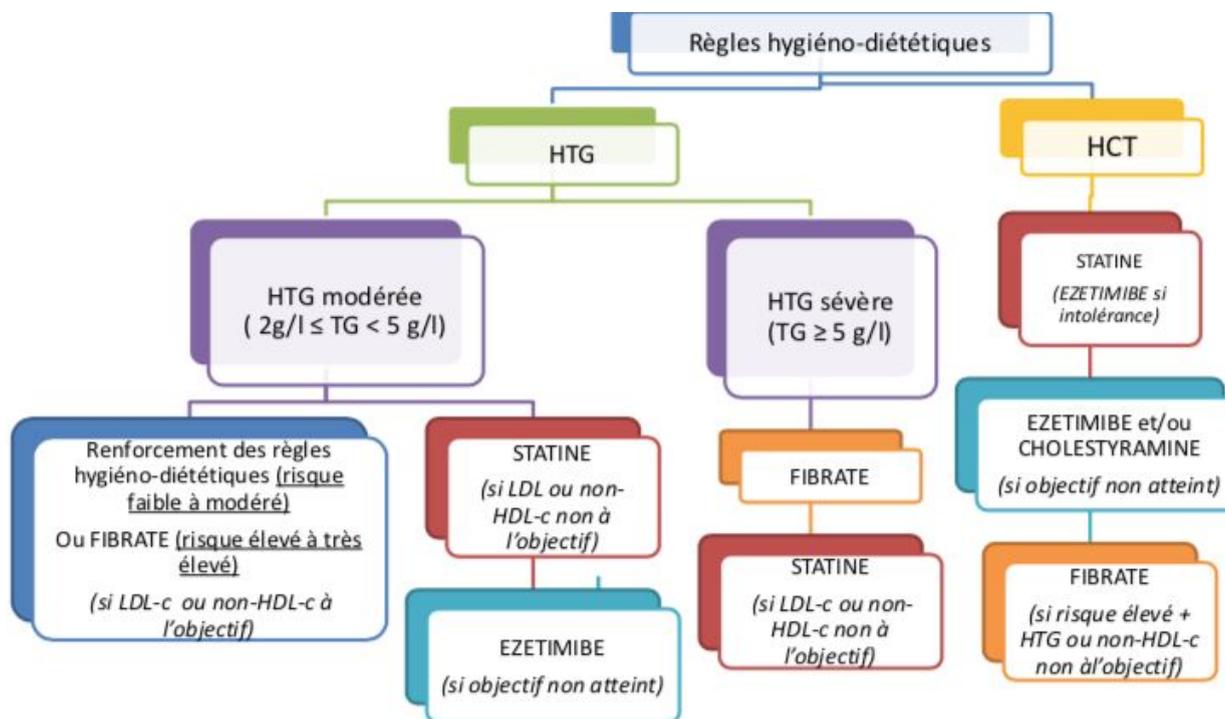
Bien tolérés en général :

- Dyspepsie : 5%
- Atteinte musculaire, exceptionnellement rhabdomyolyse sévère.
- Elévation des transaminases
- Réactions cutanées : éruptions, prurit, urticaire, photosensibilisation

V - Indications thérapeutiques

STATINES	• Traitement de première intention dans l'hypercholestérolémie, après introduction des règles hygiéno-diététiques
EZETIMIBE	• Hypercholestérolémie essentielle de type IIa en association avec statine ou monothérapie si intolérance aux statines. • Traitement des sitostérolémies familiales homozygotes (très rare) : absorption du CL et des phytostérols végétaux dont le sitostérol = développement accéléré d'athérosclérose
RÉSINES	• Traitement de deuxième intention dans l'hypercholestérolémie, après introduction des règles hygiéno-diététiques
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 effets indésirables 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 baisse des TG est importante



Partie 2 : Médicaments du diabète

Pancréas endocrine

- cellules alpha : glucagon
- cellules beta : insuline
- cellules delta : somatostatine
- canaux pancréatiques
- cellules PP : peptides pancréatiques
- cellules exocrines

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 	<ul style="list-style-type: none"> • Multifactoriel • Défaillance progressive du pancréas en face des «hormones anti insuline» fabriquées par la graisse • Carence relative en insuline • Progressif • Syndrome métabolique (obésité viscérale)

	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 Cétose, acido-cétose	Découverte fortuite Événement cardiovasculaire
Niveau glycémique au diagnostic	Souvent > 3 g/l	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 thérapeutiques dans le DT1 :

1. Prévenir coma acidocétosique/ hyperosmolaire
2. Prévenir les complications micro- macro- vasculaires (néphropathie, rétinopathie, complications cardiovasculaires,...)

Traitement: INSULINE, un traitement de substitution, associée à un autocontrôle glycémique

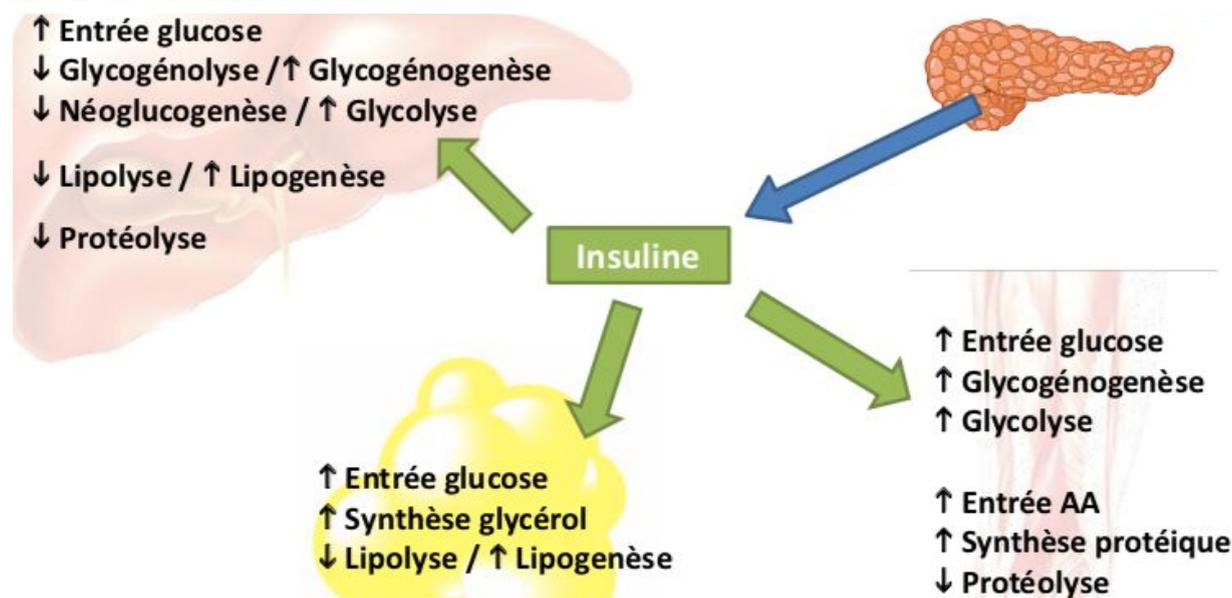
Classification des insulines

<ul style="list-style-type: none"> • Rapide : <ul style="list-style-type: none"> - humaine (insuline régulière) - analogues (lispro, glulisine, aspart) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intermédiaire : <ul style="list-style-type: none"> - humaine NPH - analogue (détémir) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lente : <ul style="list-style-type: none"> - Analogues (glargine, déludec)
--	---	---

Insuline NPH

- Insuline + protamine, cristaux hexamère-protamine (suspensions non limpides)
- Dissociation hexamères ralentie
- Agiter avant emploi
- pH neutre à mélange possible avec insuline

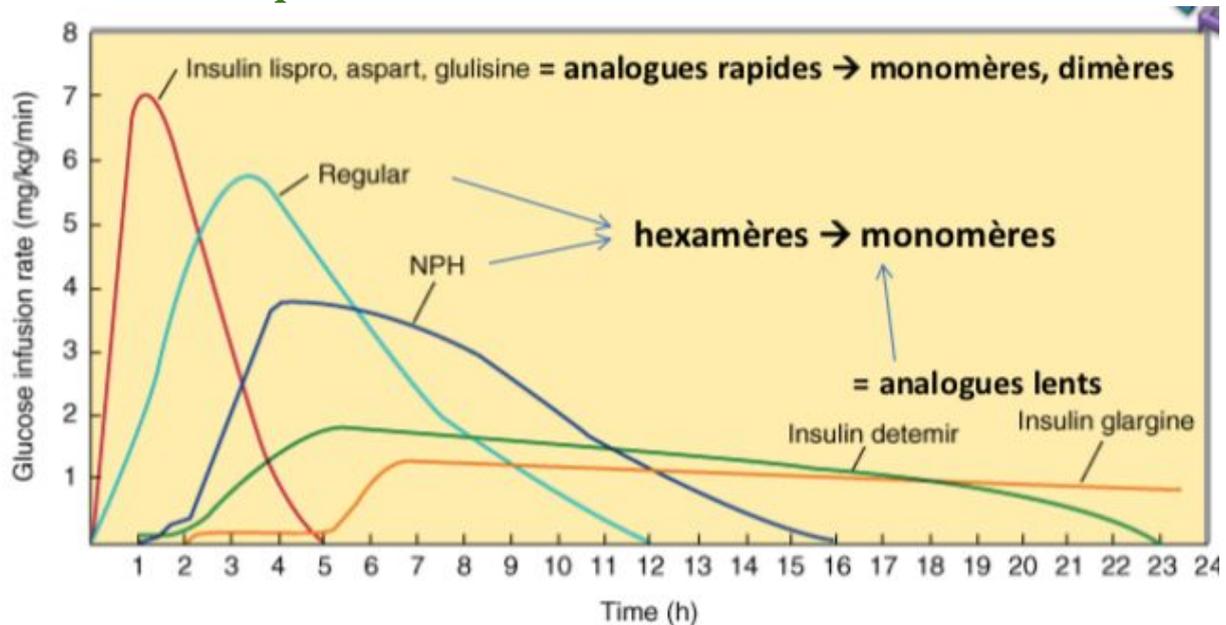
Actions de l'insuline



En résumé...

	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®

Pharmacocinétique



- Variabilité inter et intra-individuelle +++
- Schéma d'injection : 9h, 13h, 20h
- Schéma basal-bolus : objectif = se rapprocher de la sécrétion physiologique (environ 0,5 U/kg, 50% basale et 50% après repas)

Insulines prémélangées

Insuline + insuline NPH	Analogue rapide + insuline NPH
Insuman Comb® 15, 25, 50	Insuline asparte : Novomix® 30, 50, 70
Mixtard® 30, Umuline Profil® 30	Insuline lispro : Humalog Mix® 25, 50

Voies d'administration

- IM, SC. (insulines à action rapide, intermédiaire ou longue)
- IV, perfusion IV (insulines à action rapide)
- pompe: perfusion SC (insulines à action rapide)
- Toutes ces voies **évitent le passage hépatique** contrairement à l'insuline (endogène) sécrétée par le pancréas
- ⇒ Concentration 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

Facteurs modifiant

l'absorption

- Site d'injection : abdomen > bras > fesses > cuisse
- Type d'insuline
- Débit sanguin sous-cutané
→ massage, exercice, chaleur...
- Tabac
- Lipodystrophie
- Profondeur d'injection
→ IM plus rapide que SC
→ tissu adipeux moins vascularisé que le muscle

Interactions médicamenteuses

Hypoglycémiants (hors antidiabétiques)	Hyperglycémiants
<ul style="list-style-type: none"> - β-bloquants (+ masquent les signes d'hypoglycémie) - Salicylés - Alcool - Sulfamides antibactériens 	<ul style="list-style-type: none"> - β-mimétiques - Corticoïdes - Diurétiques - Neuroleptiques atypiques - Tacrolimus - Inhibiteurs protéase VIH

Effets indésirables :

Hypoglycémie, le plus fréquent

- Causes
 - Décalage injection/repas
 - Baisse des entrées (apports non adaptés à dose)
 - Augmentation aux besoins (exercice)
- Symptômes
 - **0,6 – 0,7 g/L** : sueurs, pâleur, faim, paresthésies, tremblements, faiblesse, tachycardie
 - **< 0,6 g/L (neuroglucopénie)** : céphalées, confusion, somnolence, convulsions, coma
- Prise en charge
 - Stopper toute activité physique
 - Resucrage (3 morceaux sucre, boisson sucrée...)
 - Après 20-30 min, vérifier glycémie capillaire
- Coma hypoglycémique à glucagon
 - Glucagen®, injection SC
 - Élève la glycémie en 5-10 min

Allergies

- Forte baisse depuis utilisation de l'insuline humaine
- Adjuvants ++
- Réactions cutanées locales (IgE)
- Rarement : résistance à l'insuline

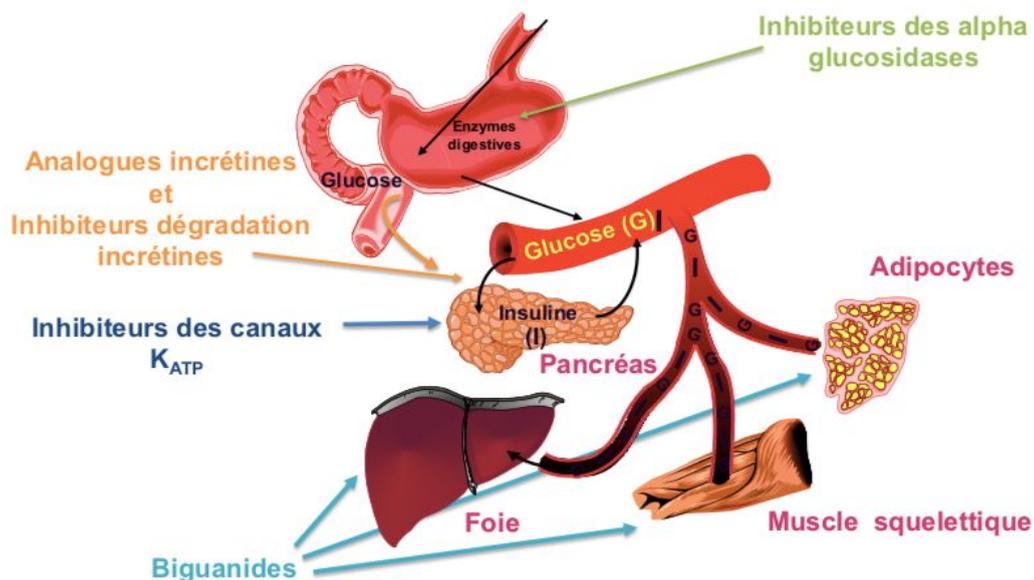
Lipodystrophies

- Lipoatrophies (immuno), rares
- Lipohypertrophies → si injections répétées sur un même site → Changer les sites

Prise de poids

Hypokaliémie (activation pompe Na^+/K^+)

II - Traitements du diabète de type 2



A - Biguanides :

Pharmacocinétique

- **Absorption**: orale, digestive, rapide, biodisponibilité 50 à 60 %
- **Distribution** : liaison aux protéines plasmatiques négligeable
- **Elimination**: 1/2 vie 2 heures, excrétion urinaire sous forme inchangée

Effets pharmacodynamiques

- Diminution de la production hépatique de glucagon
- Peu d'effet sur la glycémie du sujet normoglycémique
- N'affecte **pas** l'insulinosécrétion
- Améliore l'insulino-sensibilité

Contre-indications & précautions d'emploi

- Contre-indication = **insuffisance rénale sévère**
 - Surveillance annuelle de la fonction rénale
 - + chez sujets âgés (tous les 3 mois, HAS 2013)
 - Attention aux interactions
- Arrêt du biguanide 48 heures avant et après
 - Produit de contraste iodé
 - Intervention chirurgicale

Interactions

- Risque de surdosage (acidose lactique) → médicaments altérant la fonction rénale
- Risque de déséquilibre glycémique : cf tableau interactions DT1

Effets indésirables

- | | |
|--|--|
| <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 | <ul style="list-style-type: none">• Acidose lactique<ul style="list-style-type: none">– Grave– Très rare (3 à 6 cas/100 000 années-patients)– Attention à certains facteurs de risque ! |
|--|--|

Effets hépatiques de l'AMPK : ↑ Entrée glucose, ↑ lipolyse // ↓ production hépatique de glucagon

Glycolyse anaérobie : ↑ Entrée glucose, ↑ Glycogénogenèse, ↑ glycolyse anaérobie

Un biguanide très répandu : la Metformine

Mode d'action

- Complexe et partiellement connu
- Activation (indirecte ?) de l'AMP-activated protein kinase (AMPK)
 - « Jauge énergétique » de la cellule
 - activée quand stocks énergétiques cellulaires réduits
- Effets hépatiques
- Effets périphériques
- Peut parfois engendrer perte de poids

Thiazolidinediones, « glitazones »

- Inhibiteurs PPAR γ * : 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

• **Sulfamides hypoglycémiant** (Préfixe *Gli-*)

- Glibenclamide (Daonil® Euglucan®)
- Gliclazide (Diamicon®)
- Glipizide (Glibenese®, Minidiab®, Ozidia®)
- Glimépiride (Amarel®)
- Glibornuride (Glutril®)
- Carbutamide (Glucidoral®)

• **Méglitinides « Glinides »** (Suffixe *-glinide*)

- Répaglinide (Novonorm®)

⇒ Prise de poids avec les sécrétagogues (moins avec les glinides)

Pharmacocinétique

- **Absorption** : rapide, orale, biodisponibilité > 90 %
- **Distribution** : forte liaison aux protéines plasmatiques
- **Métabolisation** : Hépatique (CYP2C9 ++)
- **Élimination** : Excrétion urinaire
→ 1ère génération et formes LP à majoration risque d'hypoglycémies

Interactions pharmacocinétiques

- Inhibiteurs CYP (2C9++): Antifongiques azolés, Amiodarone, Pantoprazole
- Inducteurs CYP (2C9++): Antiépileptiques, Rifampicine
- Déplacement protéines plasmatiques ?
- Risque accru de déséquilibre glycémique
- Alcool : effet antabuse. Cad vasodilatation périphérique : flush facial, céphalées, hypotension, tachycardie, nausées, vomissements

Contre-indications

- Insuffisance rénale et hépatique sévères,
- Grossesse

Précautions d'emploi

- Insuffisances rénale et hépatique modérées : utilisation possible (surveillance ++)
- Sujets âgés : Attention aux sulfamides à T1/2 longue (risque hypoglycémies +++)

Effets indésirables

- 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

Les glinides :

- Structure chimique différente des sulfamides
- Même mode d'action donc = apparentés aux sulfamides hypoglycémiant
- 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 alpha glucosidases

- Acarbose (Glucor®, génériques), Miglitol (Diastabol®)
- Prise en tout début de repas
- Utilisés en association

Pharmacocinétique

• Absorption

- 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'insuffisant rénal modéré ou l'insuffisant hépatique.

Effets pharmacodynamiques

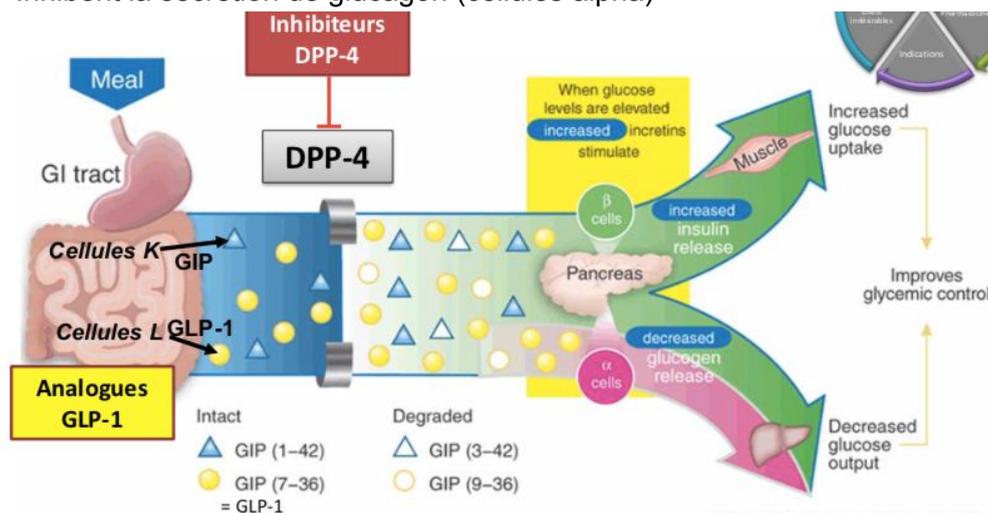
- Inhibition réversible : l'absorption du Glc n'est pas inhibée mais retardée → réduction du pic hyperglycémique postprandial
- Réduction modeste de l'HBA1c (0.5 à 1 %)

Effets indésirables

- Pas d'hypoglycémie en monothérapie
- Ballonnements, flatulences, diarrhées, douleurs abdominales : stagnation et fermentation de sucres non digérés

E - Analogues GLP-1 (incrétines)

- Hormones intestinales
- GLP-1 (glucagon like peptide-1)
- GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
- Libération stimulée par prise alimentaire
- Effets majeurs
- Stimulent insulino-sécrétion glucodépendante
- Inhibent la sécrétion de glucagon (cellules alpha)



GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP-1 : glucagon like peptide-1
DPP-4 : dipeptidylpeptidase 4

Effets du GLP 1 : dim appétit, aug satiété, dim prise alimentaire, dim prise d'eau, augmentation de la sécrétion d'insuline (et pro-insuline) et de SMS, diminution sécrétion glucagon ⇒ perte de poids

PK et médicaments disponibles

	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

- Exenatide et Dulaglutide : ralentissement vidange gastrique à absorption décaler les prises (>1h avant ou >4h après)
- Liraglutide : peu d'interactions décrites

Effets indésirables

- 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)

- Inhibiteurs de la DPP-4 = inhibiteurs de la dégradation des incrétines = « gliptines »
- Médicaments disponibles, Suffixe -gliptine
 - Sitagliptine (Januvia®, Xelvia®)
 - Saxagliptine (Onglyza®)
 - Vildagliptine (Galvus®)
 - Linagliptine (Trajenta®)
- Associations metformine

⇒ Pas de prise de poids

Pharmacocinétique

- 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

Effets indésirables

- Pas de prise de poids
- Peu d'hypoglycémies (3% en monothérapie)
- Allergies
- Arthralgies, myalgies
- Lymphopénies ? DPP-4 = CD26. Rares et modérées, impact clinique ?

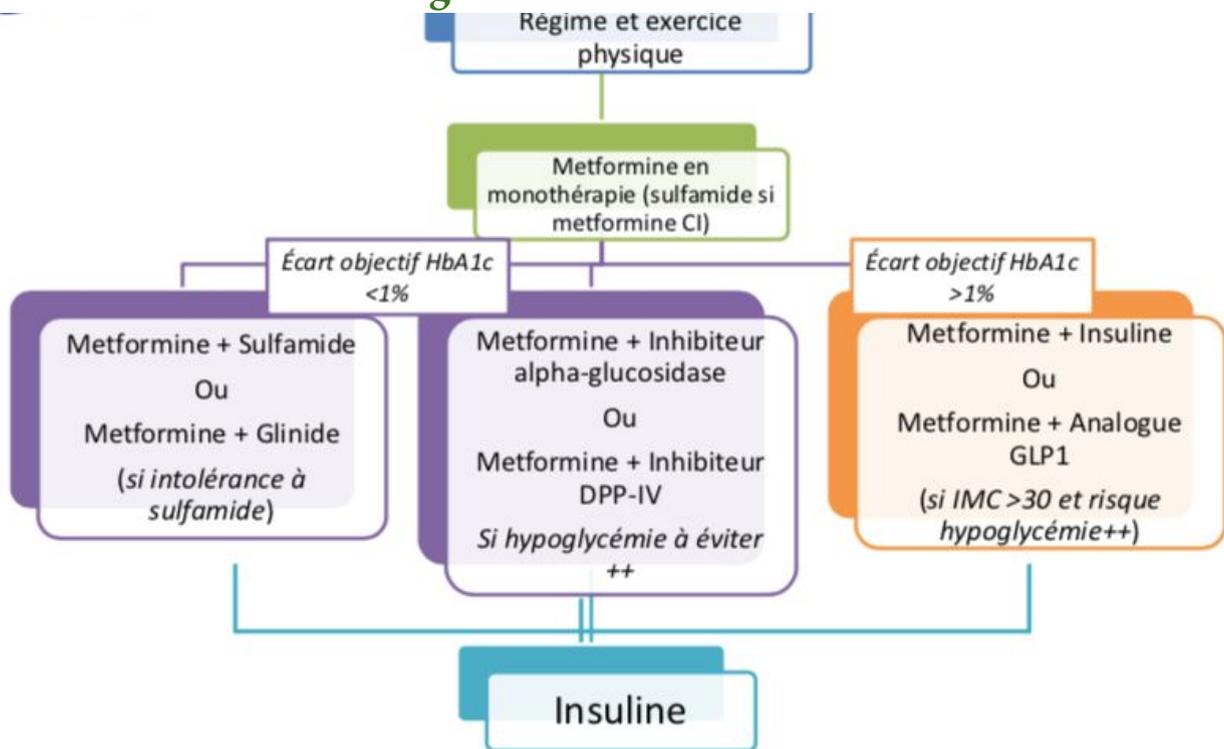
G - Inhibiteur des SGLT-2

- Inhibiteurs 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)
- Contre-indiqués dans l'insuffisance rénale
- 3 médicaments: Canagliflozine (INVOKANA ®), Dapagliflozine (FORXIGA ®), Empagliflozine (JARDIANCE ®)
- Non commercialisés en France

H - Efficacité comparée des ADO (DT2)

	HbA1c (%)	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

6. Antalgiques

I - Douleur

A - Démarche thérapeutique

- Caractériser la douleur : LITHIASE (localisation, intensité, type/trajet, horaire/rythme, irradiations, facteurs aggravants/ favorisants, signes associés, évolution) → classifiez la douleur : **nociceptive vs neurogène**
- Choisir le médicament et sa posologie
- Antalgiques = traitements symptomatiques → trouver la cause et la traiter en parallèle
- Réévaluer le patient et adapter la dose ou changer de médicaments
- Centres anti-douleurs en cas de douleur chronique non cancéreuse résistante

B - Mécanisme

- **Par excès de nociception:** stimulus nuisible excessif des nerfs
 - Suite à des lésions tissulaires, inflammation,...
 - Par libération locale de médiateurs
 - Sur terminaisons fibres afférentes (C and Aδ)
 - Activation nocicepteurs polymodaux
 - Puis amplification au niveau médullaire
 - Transmission centrale corticale via relais thalamique
- **Neurogène:** atteinte des nerfs
 - Atteinte SNC ou SNP, niveau somatosensoriel sans lien avec lésion tissulaire périphérique
 - Causes inflammatoires, infectieuses, métabolique, etc...
 - Hyperexcitabilité neuronale
 - Atteinte possible à tous les niveaux du circuit nociceptif

• Modes d'action:

- inhibition production substances algogènes
- renforcer système de contrôle afférences douloureuses (moelle, tronc cérébral, thalamo-hypothalamique)
- action sur le psychisme et la composante affective limbique

Nociceptive

→ antalgiques "classiques" *selon paliers OMS*

Neurogène

→ Antidépresseurs (tricycliques ou ISRN)
→ Antiépileptiques (gabapentinoïdes), en 2ème ou 3ème intentions : paliers II puis III

II - Antalgiques "classiques"

L'OMS classe les antalgiques en «classes» de puissance thérapeutique croissante

PALIER 1	PALIER 2	PALIER 3
EVA < 30 (léger à modéré)	EVA 30 à 70 (modéré à sévère), échec palier 1	EVA > 70 (sévère), échec palier 2
Antalgiques non opioïdes	Opioïdes faibles	Opioïdes forts
Acide acétylsalicylique AINS, Paracétamol, Néfopam	Codéine, Codéine + Paracétamol, Tramadol, Buprénorphine	Morphine (chlorhydrate ou sulfate), Hydromorphone, Oxycodone, Péthidine, fentanyl, Sufentanil, Méthadone

Associations synergiques: Paliers 1 + 2 / Paliers 1 + 3

A - Paracétamol

- Médicament OTC (automédication) le plus utilisé et prescrit dans le monde
- Effet antalgique et antipyrétique sans action anti-inflammatoire
- Utilisation aussi par effet synergique avec paliers I ou II ou III
- Posologie: 500 mg ou 1000 mg/prise, intervalle 4-6h, max 4g/j (max 80 mg/kg/j si enfant)
- Mécanisme d'action (PD)
 - Inhibiteur faible de cyclo-oxygénase (COX) cérébrale, stimulation voies 5-HT bulbo-spinales
 - Ce sont ses métabolites qui sont actifs (N-acétyl-p-benzoquinone-imine et p-benzoquinone)
 - Inhibition courants calciques et sodiques
- PK : bonne **absorption** orale, faible liaison protéique, $T_{1/2} \approx 3h$, **métabolisme** hépatique : hydroxylation, conjugaison par glucuronisation, **excrétion** urinaire
- Surdosage: insuffisance hépatique sévère +++ → antidote = N-Acétyl-Cystéine

Hépatotoxicité du paracétamol

- Métabolite hépatotoxique : NAPQI, détoxification 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 hépato-cellulaire aiguë avec cytolysse massive, délai 12-48h
- Hospitalisation (urgence) et traitement: N-acétylcystéine IV, transplantation
- Facteurs prédisposants : 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 soit 3000-4000 mg)

B - Nefopam (palier I)

- Douleurs par excès de nociception modérées aiguës
- Mécanisme d'action:
 - 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, vomissements, vertiges,
 - EI atropinique (sécheresse buccale, tachycardie et rétention urinaire)
- Contre-indications: glaucome, adénome prostate, épilepsie

Récepteurs opioïdes

- 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
- **Opioides**: substances produisant effets type morphine
- **Opiacés**: substance (ex: morphine) trouvée dans les graines de pavot dérivée de l'opium
- Activation récepteurs liés à protéine G_i/G_o :
 - Ouvre canaux K^+ → hyperpolarisation postsynaptique
 - Inhibe ouverture canaux Ca^{2+} → inhibe libération neurotransmetteur présynaptique
- Stimulation également des voies inhibitrices descendantes **5-HT**

C - Opioïdes faibles (palier II)

- Douleurs modérées à intenses d'emblée ou résistantes à palier I
- Palier II: 60 mg codeine = 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**: mixte
 - agoniste partiel du récepteur aux opioïdes μ + inhibiteur de la recapture de NA et 5-HT, 80% métabolisé par CYP2D6.
 - affinité modérée pour m , métabolite (o-dimethyl –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
- **Contre-indications**:
 - insuffisance respiratoire, asthme grave
 - insuffisance hépatique chronique sévère
 - allaitement
 - association agonistes-antagonistes morphiniques
 - Tramadol: association IMAO, épilepsie non contrôlée
- **Effets indésirables** : cf aussi morphine. Pour le Tramadol → penser aux effets monoaminergiques: sécheresse buccale, convulsion, risque syndrome sérotoninergique (diarrhée, tremblements, tachycardie, sueurs, confusion, coma)

D - Opioïdes forts (palier III)

Morphine PK voie orale :

- Effet de 1er passage hépatique important (destruction du médicament très variable)
- Biodisponibilité: 30 à 50 % de la dose ingérée
- Diffusion SNC / lait / placenta
- TOUTES LES VOIES SONT UTILISABLES: voie orale en relai, 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

Effets pharmacologiques de la morphine :

- Analgésie – Psychodysléptique (euphorie) et sédation – Bulbaire central: suppression de la toux, dépression respiratoire – Libération histamine → bronchoconstriction périphérique, prurit, hypotension artérielle – Area postrema: \uparrow/\downarrow nausée et vomissements
- Si chronique: constriction pupillaire / myosis (III)
- \downarrow motilité gastro-intestinale → constipation
- Effet neuro-endocrinien: \uparrow prolactine, \downarrow FSH, LH, CRF
- Tube digestif: \downarrow sécrétions intestinales, du péristaltisme avec \uparrow tonus et contractions, \uparrow tonus anal, contraction du sphincter d'Oddi
- Rein: \downarrow diurèse, \uparrow tonus uretère

Intoxication ...

... chronique :

- Substance toxicomanogène
- **Tolérance:** par désensibilisation des récepteurs → nécessite augmentation de la dose pour obtention du même effet
- **Dépendances:** **physique** (syndrome de sevrage (μ)), **psychique:** craving (besoin impérieux, agitation, irritabilité, sensibilité accrue à la douleur, crampes, sueurs, tachycardie, piloérection) → traitement substitutif (**méthadone** T $\frac{1}{2}$ longue, **buprénorphine** T $\frac{1}{2}$ 3h mais haute affinité)

... aiguë :

En cas de coma, antagoniste = **naloxone** (Narcan®), T $\frac{1}{2}$ courte donc maintenir tant que surdosage en morphiniques est présent. 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)

Particularités

• **Fentanyl**

- Durogesic® patch, pas de 1er passage hépatique, effet antalgique pas optimal avant 12/24h (continuer per os pendant 12h puis adapter en fonction de la clinique). Attention effet indésirable à 24h (respiratoire, bradycardie)
- Actiq® : Cp avec applicateur buccal, traitement des accès douloureux (en plus d'un traitement de fond)

• **Buprénorphine**

- T $\frac{1}{2}$ courte (3h), effet prolongé par haute affinité récepteur, Temgesic (antalgique), Subutex (substitutif)

E - Prescription

- En toutes lettres
- Durée limitée: 7j, 14j, 28j
- Au-delà de 3 jour après l'ordonnance: délivrance limitée à durée restante,
- Si modification de posologie, en cas d'insuffisance d'effet, possible si précisé "en supplément de"

III. Autres antalgiques

A - Antidépresseurs

- **Tricycliques** : Amitriptyline ++, clomipramine et imipramine. Inhibition non sélective, recapture des monoamines NNT 3.6, NNH 6 (effet anticholinergique). Contre-indications: troubles cardiaques, glaucome, dysurie.
- **ISRSNA** : ↑ amines biogènes dans synapses par inhibition de la capture de 5-HT et NA depuis le faisceau inhibiteur descendant sur les afférences Se et Neurone spino-thalamique ou IN niveau corne post moelle → stimulation Récepteur α_2 adrénergique → inhibition de la transmission des signaux de la douleur
 - Duloxétine, Cymbalta (contre-indications: insuffisances rénale, hépatique; association avec inhibiteur du CYP1A2)
 - Venlafaxine, Effexor (contre-indications: si HTA non contrôlée, association IMAO)
- Arrêt pour effets indésirables : 20%

B - Antiépileptiques

1. Gabapentinoïdes

Mécanisme d'action :

- Inhibiteur canaux **Ca²⁺** VGCC → liaison ss-unité $\alpha 2\delta$ au niveau du relai synaptique spinal.

1 : Internalisation VGCC ⇒ ↓ entrée Ca²⁺ afférences Se ⇒ ↓ activité

2: ↓ libération NT activateurs sur neurone spino-thalamique

→ inhibition de la transmission des signaux de douleur

- ↓ transcription NFκB → ↓ transcription facteur pro-inflammatoire (IL6,...)
- Gabapentine → dose 1200-3600 mg
- Prégabaline (affinité x 5-7 pour VGCC) → dose 300-600mg, parfois efficace dès 150mg
- PK:
 - bonne biodisponibilité
 - Gabapentine: système d'absorption intestinale par système de transport saturable
 - Elimination rénale pour les 2. Pas de métabolisme hépatique
 - Demi-vie 4-7h donc 3 administrations/j

2. Carbamazepine et Oxcarbazepine:

Névralgie du V, Bloqueurs canaux Na⁺

C - Analgésie topique

- **VERSATIS** 5% emplâtre lidocaïne. Peu de passage systémique. Douleur neuropathique post VZV ou localisées sur neuropathie.
- **QUTENZA** Capsaïcine 8%. Application pendant 1h toutes les 3 semaines
 - Douleurs, brûlures intenses, érythème, prurit au début (parfois donner opioïde fort)
 - Mécanisme d'action: agoniste sélectif sur récepteur vanilloïde (=canal TRPV1) → entrée massive Ca²⁺ et Na⁺ → activation nocicepteur cutané → douleur initiale. Puis défonctionnalisation après 1 semaine du nocicepteur pendant 2-3 mois

7. Contraceptifs, ménopause

I - Contraception

La "Loi Neuwirth" fut promulguée par le président de la République le 28 décembre 1967 sous le nom de "loi relative à la régulation des naissances".

La contraception se définit comme la prévention de la grossesse

→ contraception hormonale: contraceptifs EP (estroprogestatifs) et P (progestatifs)

Actions

- **centrale** → hypothalamo-hypophysaire, effet antigonadotrope, blocage de l'ovulation
- **périphérique**, sur l'utérus : 2 effets des progestatifs → atrophie de l'endomètre, glaire devient imperméable

Oestrogènes: rétrocontrôle négatif, inhibition de la sécrétion de FSH et LH

Progestatifs : atrophie endométriale, empêche la nidation, glaire imperméable aux spermatozoïdes

Indice de Pearl (%)

nombre de grossesses / nombre de cycles exposés

Ex indice de Pearl = 2. Cela signifie que 2 femmes sur 100 utilisant la méthode contraceptive analysée pendant un an ont été enceintes dans l'année

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

Contraceptifs oraux combinés (COC)

- contiennent à la fois un oestrogène et un progestatif, sont appelés contraceptifs oraux combinés (COC) ou pilules estroprogestatives ou encore pilules combinées.
- L'estrogène le plus souvent utilisé est l'éthinylestradiol.
- Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule.
- La dose d'estrogène, éthinylestradiol (EE) définit COC mini- (EE 15 à 40 µg/cp) ou normodosé (EE 50 µg/cp)

Les COC peuvent être :

- monophasiques = dose fixe EE et P = tous les cp de la plaquette identique
- biphasique: 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 spotting - saignements en dehors des règles pour mieux adapter

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

Progestatif (P)

1ère génération : noréthistérone, (1975)

2ème g : lévonorgestrel, (1990)

3ème/4ème g: gestodène, désogestrel norgestimate,

Derniers commercialisés : drospirénone chlormadinone diénogest nomégestrol,

Tous (à partir de 1990) dénués de propriétés androgénique franche

Plaquettes de 21 ou 28 cp: 28: 21 cp actifs +7 cp placebo – à prendre sans interruption – améliore l'observance, réduit l'oubli.

Voies d'administration :

- Voie orale
- Voie vaginale (Nuvaring®), 1 anneau mensuel
- Voie transdermique (Evra®)
- 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

EI des COC et progestatifs seuls	
1. Métabolisme glucidique	E : augmentation +/- glycémie, dose-dépendante ? P augmente la glycémie en fonction du progestatif - androgénique P microdosés en continu → pas effet
2. Métabolisme lipidique	E - dyslipidémie, augm TG et LDLc, dim HDLc P - variable en fonction du progestatif ⇒ Contrôle régulier de la glycémie, lipides plasmatiques
3. Facteurs de la coagulation	E augm fibrinogène, facteur VII, IX, X E dim antithrombine III et de la protéine S (antithrombotique) P peu ou pas d'effets
4. Pression artérielle	E et P de 1er/2ème génération → tendance à augm PA, peut être liée à la prise de poids ⇒ à surveiller P microdosés en continu → pas d'effet
EI et risques de la contraception hormonale	
<ul style="list-style-type: none">- oubli, grossesse- interactions médicamenteuses: médicaments inducteurs enzymatiques réduisent la concentration plasmatique des COs : rétrocontrôle↓ - ovulation – probabilité de grossesse ↑- 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- Risque infectieux: infections génitales basses et urinaires, infections génitales hautes (salpingite)	
Contre-indications à la prescription de la pilule EP	
Liées aux risque de thrombose , par ex: <ul style="list-style-type: none">- ATCD thromboemboliques (artériels et veineux)- ATCD vasculaires cérébraux- Coronaropathie- ATCD oculaires d'origine vasculaire- Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none">- Cardiopathie décompensée ou avec arythmie- Cancers du sein, utérus, col- Hépatite cholestatique, prurit généralisé lors d'une grossesse- Affection hépatique sévère récente- Tumeurs hypophysaires

Contre-indications à la prescription d'une pilule progestative seule

- Cancer du sein, endomètre
- Antécédents de grossesse extra-utérine
- Hépatite cholestatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse antérieure

Risques de la contraception hormonale

1. Cardiovasculaire: artériel ou veineux

Risque artériel	Risque veineux
↑ du risque ischémique	↑ facteurs de la coagulation et
↑ infarctus du myocarde	↓ facteurs inhibiteurs de la coagulation
↑ accident vasculaire cérébral ischémique	↑ du risque de thrombose et thromboembolique

MAIS à tenir compte des autres facteurs de risque plus importants: Âge, Tabagisme, Risque lié à l'individu (par ex. troubles de la coagulation)

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

Interaction âge – contraception hormonale: plus l'âge augmente, plus le risque de ATEV augmente

• Risque veineux >> risque artériel

Risque veineux présent toujours mais augmente avec l'âge

Risque artériel rare chez la femme jeune non-fumeuse (pas artériopathie chez les femmes jeunes) mais augmente avec l'âge.

- L'association cigarettes - COC augmente le risque de thrombose veineuse par 8-9 fois par rapport aux non-fumeuses, non sous COC.
- L'association COC – tabac augmente beaucoup le risque CV: artériel ou veineux

Controverse sur le risque thromboembolique (ATEV) avec les pilules de 3ième, 4ième 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.

2. Risque cellulaire (cancer)

- 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 combiné (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
 - A 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 progestérone 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

II - Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

- Substitution hormonale du déficit en **oestrogène** (*piège : pas déficit en progestérone*)
post-ménopausique: risque d'ostéoporose, symptômes climatériques
- 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'estrogène → 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

III - Dysfonction sexuelle masculine

- Baisse de libido
- Dysfonction érectile: incapacité répétée d'avoir une érection ou de maintenir l'érection

Associées fréquemment avec:

a) Troubles de santé: diabète; athérosclérose; HTA; obésité, maladies neurodégénératives; troubles psychiatriques: dépression, anxiété, psychoses; carence en androgènes...

b) 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 diagnostique.

→ Traitement causal: thérapies cognitivo-comportementales, psychothérapies... (homme ou femme)

Médicaments de la dysfonction sexuelle

- Inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) sildénafil (= viagra), 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

Alprostadi

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
- à appliquer 30 minutes précédant une tentative de rapport sexuel

IV - 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 diagnostique.

8. Anticancéreux

I - Le patient d'oncologie

Cancer : dégénérescence progressive d'un ensemble de cellules du corps de l'hôte
Plusieurs mutations finissent par aboutir à une cellule cancéreuse

Mécanismes cancérigènes

- prolifération cellulaire spontanée
- échappement aux signaux d'inhibition
- invasion et métastases
- immortalisation, réplifications illimitées
- induction de l'angiogenèse
- résistance à l'apoptose
- échappement au système immunitaire (ex immunothérapies)

Traitement néoadjuvant/adjuvant

- Maladie locale ou localement avancée
- Opérable
- Chimiothérapie et radiothérapie associée à la chirurgie
- BUT = guérir

La chimiothérapie

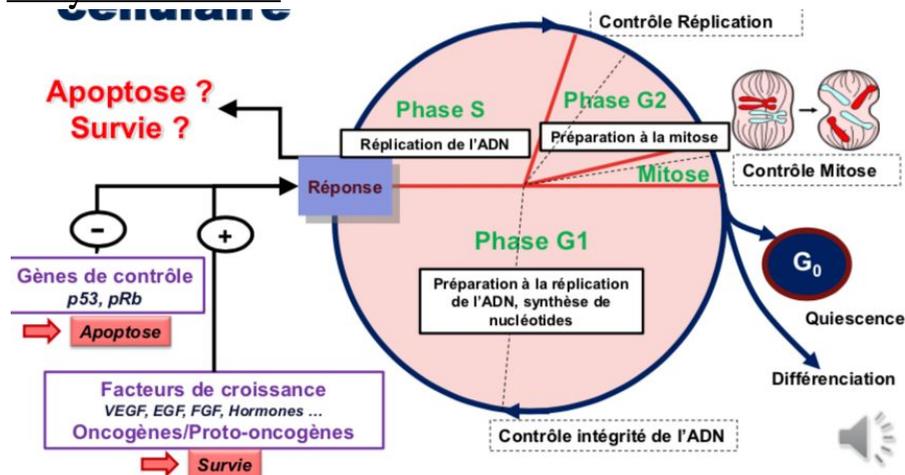
- augmente les taux de guérison
- éradique les micrométastases non enlevées par la chirurgie

Traitement métastatique

- Maladie avancée avec atteinte à distance du site initial
- Non opérable donc non guérissable
- BUT chimio = prolonger la vie ET la qualité de vie
- Exceptions : maladies curables au stade multi métastatique (cancer du testis, lymphomes)

II - Les cytotoxiques

Le cycle cellulaire



Mécanismes d'action

Les cytotoxiques ont:

- un cycle et une phase spécifiques
- une action centrée sur l'ADN et la division cellulaire

Action en amont	• Antimétabolites
Interaction directe avec l'ADN	• Réaction chimique (alkylant et apparentés) • Inhibiteurs de topoisomérase I&II • Agents scindants
Action en aval	• Poisons du fuseau

A - Action en amont : les antimétabolites

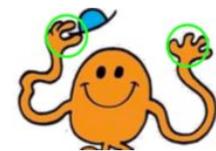
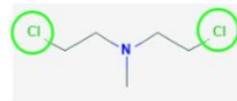
= leurres. Leur structure est proche de substances endogènes nécessaires à la synthèse d'acide nucléique (ADN/ARN). Deux mécanismes :

- Inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des AN
- Incorporation frauduleuse dans l'ADN
- Agissent principalement en G1

Exemples d'antimétabolites : analogues nucléosidiques	
5FU	Les antifolates
Thymidylate synthase + acide folinique ⇒ transfert d'un méthyl (=CH3) du U vers le T ⇒ synthèse de la dThymidine (monophosphate), «T de l'ADN» 1) Le 5-FU empoisonne la thymidylate synthase (TS), empêchant la formation du T de l'ADN 2) En l'absence du T (dTTP) ⇒ incorporation du 5-FdUMP dans l'ADN <i>Rq : La DPD permet de métaboliser le 5FU</i>	- acide folique - méthotrexate : inhibe la dihydrofolate réductase - pemetrexed
Cytarabine / Gemcitabine	

B - Interaction directe avec l'ADN

- **Alkylants - apparentés** : création de liaisons irréversibles avec l'ADN, altération réplication/transcription (1ers alkylants = gaz moutarde)
- **Inhibiteurs des topoisomérases** : altération réplication/transcription
- **Scindants** = bléomycine, cassures double-brins



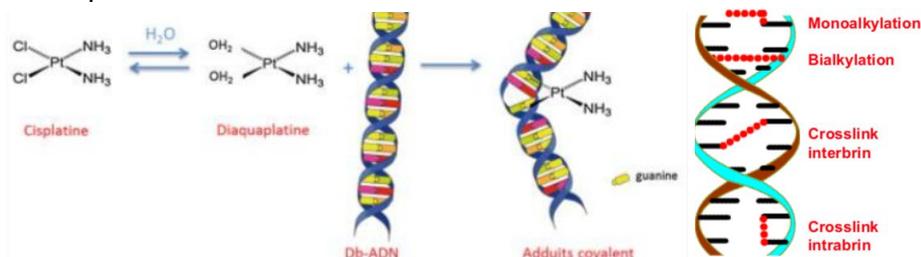
1. Alkylation

- Greffe de groupe alkyle (chaîne hydrocarbonée) par liaison covalente
- Réaction sur molécules/atomes nucléophiles = atomes riches en électrons (O, P, N, S)
- Guanine ++ (mais possible aussi sur ATC)
- Phénomène non cycle-dépendant

Effet des alkylants et apparentés → Crosslink irréversible par la mechlorethamine : impossibilité d'ouvrir l'ADN

Ifosfamide et cyclophosphamide = moutarde azotés. Toutes les 2 des prodrogues, activation par les CYP. Production d'**acroléine** (déchet métabolique toxique) ⇒ accumulation vésicale ⇒ cystites hémorragiques ⇒ prévention de la cystite hémorragique par Mesna

Effets des alkylants et apparentés (=sels de platine) : altération de la réplication/transcription de l'ADN, création de liaisons covalentes avec l'ADN

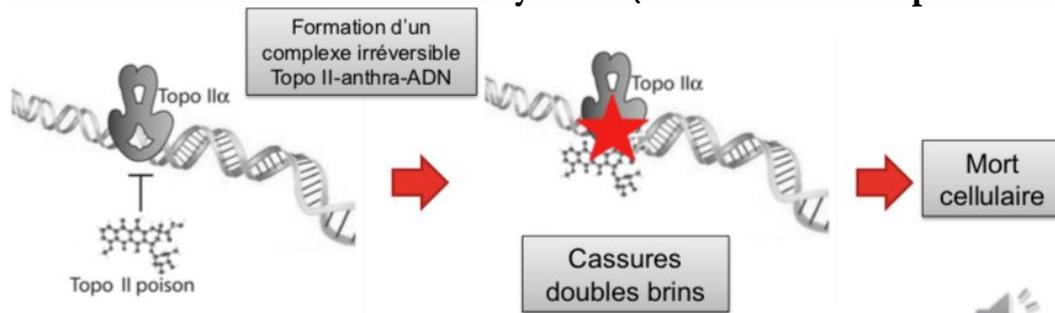


2. Topoisomérases 1 & 2

→ Permettent de « démêler » l'ADN

Inhibiteurs : **Topo 1 :** Irinotecan, Topotecan **Topo 2 :** Anthracyclines, Etoposide

3. Effet « scindant » des anthracyclines (Doxorubicine / Epirubicine)



C - Action en aval : poisons du fuseau

Inhibition de la polymérisation ou dépolymérisation des microtubules ⇒ provoque l'instabilité du fuseau mitotique ⇒ apoptose

Inhibition polymérisation

- Vinca-alcaloïdes (= alcaloïdes de la pervenche): Vincristine, Vinorelbine, Vinblastine, Vinflunine
- Colchicine

Inhibition de la dépolymérisation

- Taxanes : Paclitaxel (TAXOL®), Docetaxel (TAXOTERE®), Cabazitaxel

Mécanisme des neuropathies

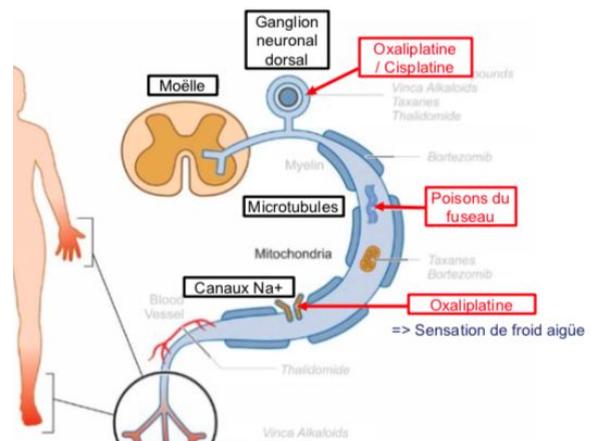
périphériques

→ paresthésies des extrémités

D - Effets indésirables communs aux cytotoxiques

→ Surtout organes/cellules à fort index mitotique

→ Dose efficace proche ou supérieure à la dose maximale tolérée



Conséquences...

... fréquentes

- Myélotoxicité = baisse des différentes lignées (globules rouges et blancs, plaquettes)
- Toxicité gastro-intestinale (vomissements, diarrhées, anorexie, mucites)
- Alopécie (atteinte follicule pileux)
- Cutanéomuqueuses : érythèmes, mucites, retard à la cicatrisation
- Hépatotoxicité, cytolysé hépatique

... plus rares

- Toxicité gonadique (stérilité, aménorrhée, dysménorrhée) ⇒ *mesures de préservation de la fertilité pour ces patients*
- Tératogénicité (toxicité embryo-fœtale)
- Carcinogène (cancer secondaire, mauvaise réparation ADN, alkylants ++, inhibiteurs topo II)
- Hypersensibilité / anaphylaxie

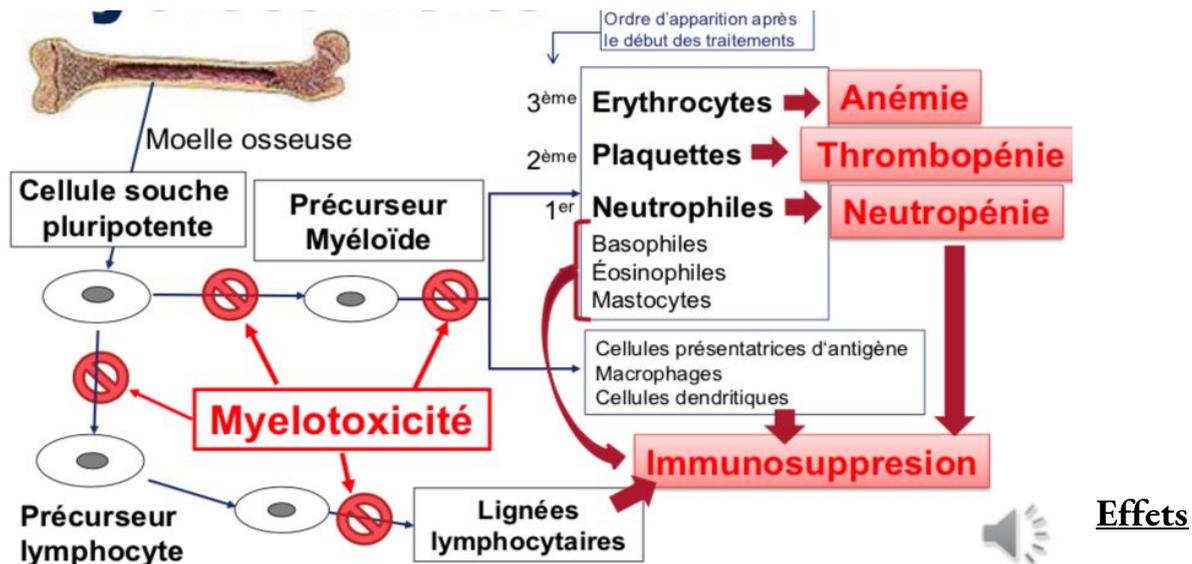
Traitements fréquents

Cancer	Chimiothérapie	Type
Sein	TAXOL® = paclitaxel TAXOTERE® = docetaxel Doxorubicine Cyclophosphamide	Poison du fuseau Poison du fuseau Anthracycline Alkylant et apparentés
Prostate	Docetaxel	Poison du fuseau
Poumon	Cisplatine/ carboplatine Pemetrexed Paclitaxel	Alkylant et apparentés Antimétabolite Poison du fuseau
Colorectal	5FU Folinate Oxalipatine Irinotecan (= camptothécine)	Antimétabolite Potentialise le 5FU Alkylant et apparentés Inhibiteur topoisomérase 1

Rôle des lignées

Normalement : **Erythrocytes** apportent l'O₂ aux organes/tissus. **Plaquettes** : hémostasie primaire, rôle de clou plaquettaire. **Neutrophiles** : lutte contre les bactéries/levures.

Basophiles, éosinophiles, mastocytes, CPA, macrophages, CD, lignées lymphocytaires: lutte contre les parasites, les virus, les cellules cancéreuses



indésirables spécifiques

Néphropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexate : tubulopathie par précipitation (si pH acide) ⇒ alcalinisation +++ et hyperhydratation • Cisplatine : NTA ⇒ prévention par hyperhydratation
Uropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamide/ Cyclophosphamide: destruction épithélium urothélial par l'acroléine (métabolite toxique) ⇒ Antidote par Mesna (=Uromitexan®)
Cutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Capécitabine, 5-FU: syndrome main-pied • Cytarabine : érythrodermie • Anthracyclines : effet vésicant

Cardiotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines : aiguë = troubles du rythme / chronique = cumulative (insuffisance cardiaque irréversible) • 465-FU: spasme coronarien
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexate/gemcitabine : pneumopathie interstitielle immuno-allergique • Bleomycine : Fibrose pulmonaire (Toxicité cumulative)
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie périphérique (poisons du fuseau, oxaliplatine/cisplatine) : troubles sensitifs ++ • Atteinte centrale (Ifosfamide) : encéphalopathie (antidote = bleu de méthylène)
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine : toxicité cochléaire ⇒ surdité • Irinotecan : syndrome cholinergique ⇒ activation du système parasymphatomimétique

Comparaison des différents sels de platine cisplatine / carboplatine / oxaliplatine

Mécanisme : sels de platine se lient de manière covalente à l'ADN (alkylants + apparentés)

Toxicités (à connaître ++)

Potentiel émétisant	cisplatine >> carboplatine ~ oxaliplatine
Hématotoxicité	carboplatine >> cisplatine - oxaliplatine
Neuropathie périphérique	oxaliplatine >> cisplatine (pas de toxicité neuro avec le carbo)
Spécifique au cisplatine	insuffisance rénale (nécessité d'hyperhydrater), ototoxicité

Bon Usage

- Améliorer l'efficacité / diminuer la résistance
- Améliorer tolérance / Diminuer effets indésirables = soins de support
- Neutropénie/anémie : prévention par **G-CSF, EPO / ATBthérapie** (fièvre neutropénique)
- Prévention nausée/vomissements : quadrithérapie préventive (en fonction du risque émétisant) : **antagoniste 5HT3** = Setrons (ZOPHREN®), **antagonistes NK1** = aprépitant, **corticoïdes, anti-dopaminergiques** = metoclopramide (PRIMPERAN®), +/- **neuroleptiques atypiques** = olanzapine (ZYPREXA®)
- Association synergique sur les cellules cancéreuses
- Toxicités différentes / non synergiques
- Prévention alopecie : casque réfrigérant

III - Hormonothérapies

A - Principaux Anti-Hormonaux

1. Cancer du sein

- **Inhibiteurs de l'aromatase** : non stéroïdiens (Anastrozole, Letrozole) et stéroïdiens (Exemestane)
- Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes (**SERM**) : Tamoxifène (PO, quotidien)
- Inhibiteurs des récepteurs aux oestrogènes (**SERD**) : Fulvestrant (IM)

2. Cancer de la prostate

- **Analogues LH-RH** = agonistes (Goséréline, Leuproréline), antagonistes de la GnRH (Degarelix)
- **Anti-androgène**, antagonistes des récepteurs à la testostérone : Bicalutamide / 2ème génération : Enzalutamide, Abiraterone (empêche synthèse testostérone)

B - Caractéristiques pharmacologiques

1. Tamoxifène

Indication : Cancer du sein, au long cours (5 ans), récepteurs H+, non ménopausée

Pharmacocinétique

- Prodrogue : forme activée = endoxifène
- M/E : Hépatique. CYP2D6 (Métabolite actif, Polymorphisme génétique)

Pharmacodynamie : Activité anti-œstrogène fonction du tissu

- Sein : anti-œstrogène
- Os, vagin, endomètre, métabolisme lipidique : œstrogène-like

Effets indésirables:

- Bouffées de chaleurs, vertiges
- Méno-métrorragies, cancer endomètre, kystes ovaies
- Augmentation du risque thrombo-embolique

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs 2D6 (Antidépresseur ISRS) : diminution efficacité potentielle

2. Inhibiteurs de l'aromatase

Indication cancer du sein, au long cours, récepteurs H+, ménopause

Pharmacocinétique : 1 prise orale par jour

Pharmacodynamie : ↓ formation périphérique d'œstrogènes (foie, tissus adipeux, muscle) à partir androgènes surrénaliens

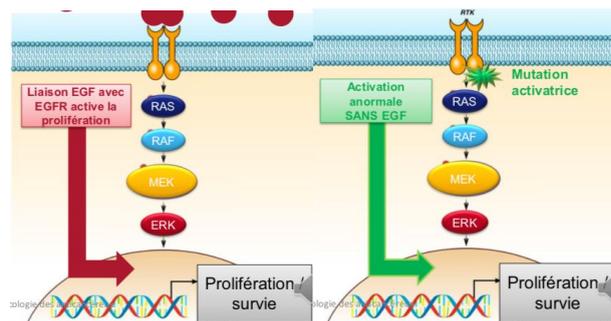
Effets indésirables: Bouffées de chaleurs, douleurs articulaires (poignets) et musculaires, ostéoporose

IV - Thérapies ciblées

Activation par un oncogène dans la cellule cancéreuse

Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux

- 1) Bloquer ligand / récepteur ⇒ inhibition voie de signalisation
- 2) Activer système immunitaire ⇒ ciblage et lyse cellules tumorales (ADCC)



Nomenclature des anticorps monoclonaux

Oncologie -**TU**, Cardiovasculaire -**CI**, Immunothérapie -**LI**, Ac monoclonaux -**MAB** (= Monoclonal AntiBodies)

Principaux anticorps monoclonaux :

Hématologie	• Rituximab (Anti-CD20, Lymphocytes B) ⇒ Lymphome, LLC (Leucémie Lymphoïde Chronique)
Inhibition facteurs de croissance	• Trastuzumab (Anti-HER2) ⇒ cancer du sein HER2+, (estomac HER2+) • Cetuximab (Anti-EGFR) ⇒ cancer colorectal, cancers ORL
Anti-angiogénique	• Bevacizumab (Anti VEGF – empêche fixation récepteur)
Immunothérapies	• Nivolumab et Pembrolizumab (anti-PD1) ⇒ poumon, mélanome, rein, ORL

Effets indésirables anticorps monoclonaux :

Communs	
Hypersensibilité / réaction immuno-allergique : fièvre, frissons, bronchospasme, éruption cutanée, hypotension, tachycardie, angio-œdème (œdème de Quincke)	
Spécifiques	
Rituximab	• Syndrome relargage cytokines (ressemble cliniquement hypersensibilité) • Cytopénie / infections
Cétuximab	• Toxidermie : rash acnéiforme, xérose cutanée, paronychie • Diarrhées
Trastuzumab	• Cardiotoxicité : diminution de la FE cardiaque (contractilité)

Modalités d'administration :

- Voie intraveineuse (rarement sous-cutanée)
 - En général en 30-60 minutes, sauf si : 1ère dose, rituximab
 - Surveillance à la 1ère administration ++
 - ½ vie d'environ 2-3 semaines
- ⇒ Administration toutes les 2-3 semaines en général (sauf cetuximab hebdomadaire)

Caractéristiques Pharmacologiques INIB

Indications

- Différents cancers, présence d'un récepteur tyrosine kinase muté activé (= cible de la thérapie ciblée).
- Exemple : cancer du poumon EGFR muté et erlotinib

Interactions médicamenteuses :

- Induction / inhibition CYP3A4

Pharmacocinétique :

- A : Biodisponibilité faible mais suffisante (pH, jeun), prise quotidienne PO
- D : petite molécule lipophile
- M/E : hépatobiliaire ++ (CYP3A4). T1/2 variable 4 heures à 5 jours, 1 à 2 jours le plus souvent
- Pharmacodynamie** : inhibition récepteur tyrosine kinase muté activé

Antiangiogéniques / anti-VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor)

Mécanisme d'action des anti-angiogéniques / anti-VEGF

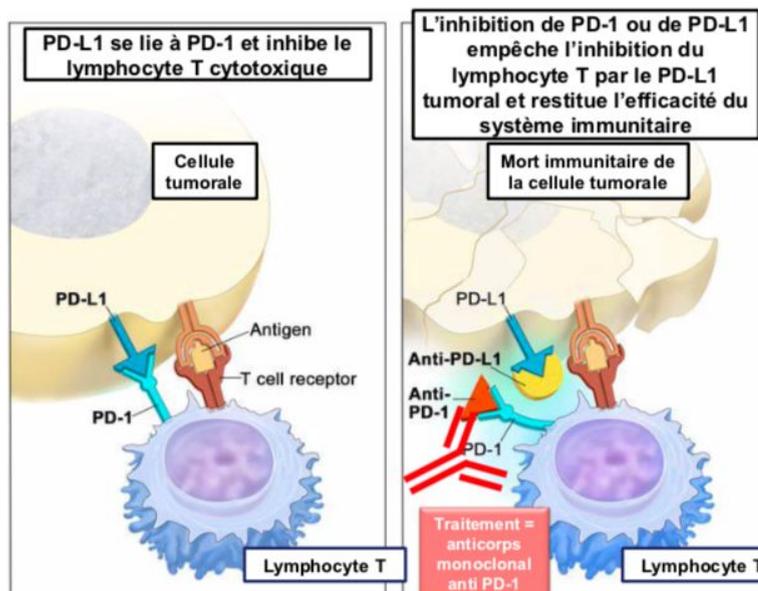
Pharmacocinétique

- Anticancéreux « cytotoxiques » cures toutes les 1 à 3 semaines
- Thérapie ciblée orale : traitement oral continu
- Mabs : Longue demi-vie, injection IV toutes les 2-3 semaines

V - Immunothérapies

L'immunothérapie

- Dernière « révolution » de l'oncologie
- Exemple pembrolizumab + cancer du poumon surexprimant PD-L1 (>50%)



Indications des immunothérapies

- Au stade métastatique surtout
- Anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) : cancer du poumon, cancer du rein, mélanomes, vessie, carcinome épidermoïde tête et cou
- Anti-CTLA-4 (ipilimumab) : mélanomes

Effets indésirables des immunothérapies

- **Anti-PD-1** (pembrolizumab, nivolumab) : 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) :
 - Similaires mais plus toxiques
 - Colites ++
 - Effets à l'injection (rares)
- **Antidote = corticoïdes**

9. Antithrombotiques

Partie 1 : AAP

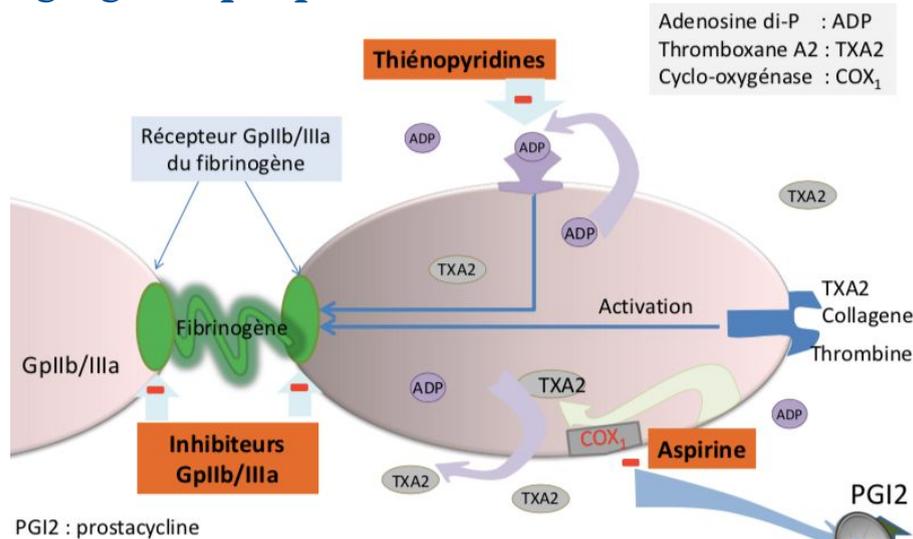
I - Introduction: hémostasie primaire

La plaquette est au coeur de la physiopathologie de la thrombogenèse artérielle
 Plaque vulnérable → Rupture de chape fibreuse → exposition du sous-endothélium (collagène) → adhésion/activation/agrégation plaquettaire → thrombus blanc puis fibrino-cruorique → accident artériel thrombotique aigu → occlusion artérielle et/ou embolie artérielle

De nombreuses voies menant à l'agrégation, 3 cibles thérapeutiques utilisées qui sont au niveau des 3 étapes clés pour la formation du caillot plaquettaire (*)

1. Adhésion plaquettaire	– Interaction Récepteur plaquettaire : GPIb alpha – Facteur von Willebrand
2. Activation plaquettaire	– Exposition du collagène / Thrombine – Agonistes circulants (potentiellement relargués par les plaquettes elles-même): ADP *, Thromboxane A2*, sérotonine
3. Agrégation plaquettaire	– récepteur GP IIb / IIIa* – fibrinogène

II - Antiagrégants plaquettaires (AAP)



- 1) Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) : Aspirine
- 2) Inhibiteurs de la voie de l'ADP : Thiénoypyridines (clopidogrel, prasugrel), Ticagrelor
- 3) Antagonistes GPIIb/IIIa : abciximab (Reopro IV), eptifibatide (Integrilin IV)

A- Aspirine

Mécanisme d'Action

Inhibition **irréversible** de COX1 impliquées dans la synthèse des prostaglandines et de thromboxane A2 → Inhibition de la synthèse plaquettaire du thromboxane A2.

Plaquettes : Sans noyau, Cox1 très majoritaire, Pas de resynthèse de Cox, effet persiste 7-10 jours (durée de vie plaquettaire)

- Absorption intestinale rapide
- Pic concentrations = 30 – 40 minutes
- Effet anti-agrégant = 60 minutes post dose
- ½ vie élimination = 20 minutes. Attention effet irréversible, effet anti-agrégant prolongé (7 j)
- Fixation protéique ++ ⇒ Interactions: AINS, thyroxine, péniciline...
- Métabolisme
- Elimination urinaire : 10% inchangé / 75% acide salicylurique

Posologie anti-agrégante

→ 75mg/j suffisent: action anti-agrégante persistante / risque de saignement limité
 → Dose de charge chez les sujets non pré-traités: 250 à 500 mg IV

Doses préconisées:

En phase **aiguë** : 160 à 300 mg / jour dans les 15 premiers jours
 Traitement **chronique** : 75 mg/jour

Médicaments existants

• Formes anti-agrégantes :

- **Kardegic®** : sachets-dose 75mg, 160mg, 300mg; IV: 500mg
- **Aspegic®** : nourisson sachets-dose 100mg,
- **Aspirine protect®** : comprimé 100mg et 300mg

• Formes associées :

- **Duoplatin®** : aspirine 75mg + clopidogrel 75mg
- **Asasantine®** : aspirine 200mg + dypiridamole 25mg
- **Pravadual®** : aspirine 81 mg + Pravastatine 40mg

Indications de l'Aspirine à doses anti-agrégantes

- Prévention secondaire des complications coronaires après infarctus du myocarde
- 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

Effets indésirables

• Toxicité gastro-duodénale

- Gastralgies, gastrite érosive, Ulcère gastro-duodénal, hémorragies digestives
- Liée à l'inhibition de la COX1 gastrique
- Responsable d'une diminution de la synthèse du mucus gastrique

• Hypersensibilité

- Urticaire / Oedème de Quincke / Choc anaphylactique
- Asthme induit, bronchospasme

• Fermeture prématurée du canal artériel

- Défaut de synthèse des prostaglandines vasodilatatrices
- Ne pas utiliser au-delà du 6ème mois de grossesse

Interactions

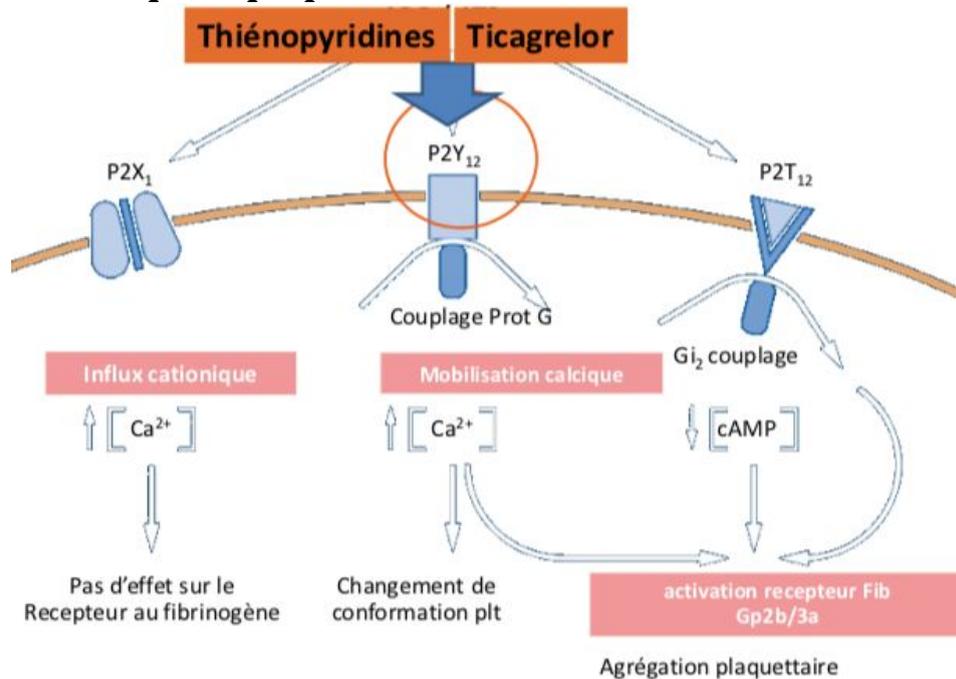
- Utilisée à faibles doses : augmentation du risque hémorragique si associé aux anticoagulants oraux ou injectables
- Vrai risque si utilisé à fortes doses (> 3g/j): contre-indication avec les anticoagulants

Seule contre-indication:

Méthotrexate (>15mg/semaine)

B - Inhibiteurs de la voie de l'ADP

Réponse plaquettaire à l'ADP



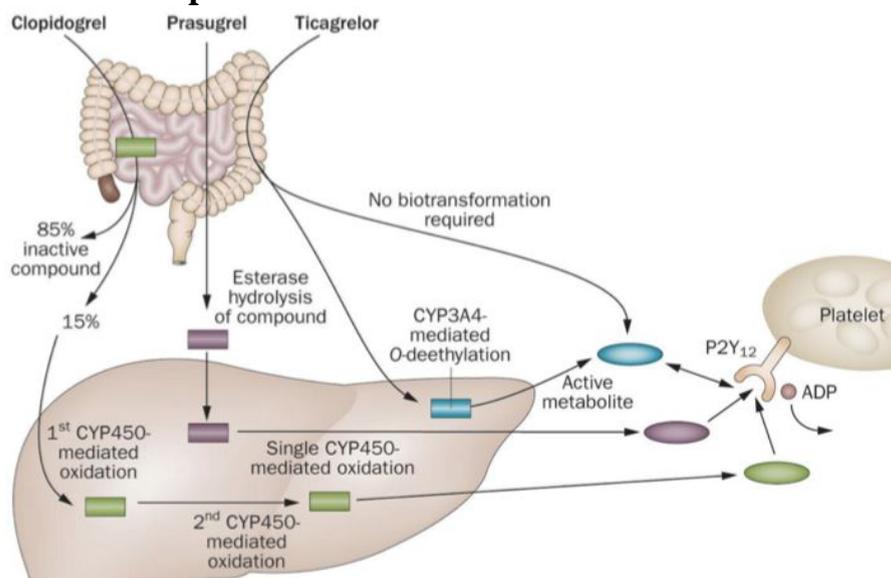
Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Effient®)

- Blocage irréversible des récepteurs à l'ADP P2Y₁₂
- Durée d'effet prolongée : > 5 jours
- Pro-drogue : Métabolite actif ++ différents cytochrome P450 impliqués pour le clopidogrel ou le prasugrel
- ½ vie : 8 heures
- Elimination: rénale & hépatique

Ticagrelor (Brilique®)

- Blocage réversible des récepteurs à l'ADP (à deux prises par jour)
- Ce n'est pas une prodrogue

Mode d'activation comparé



Variabilité de réponse		
Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
<ul style="list-style-type: none"> - Importante - 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 	<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 	<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 /jour

Indications

- Prévention des événements liés à l'athérombose (C):
 - Post-IDM, post-AVC (de plus de 7 jours), Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
 - Syndrome coronaire aigu (C/P/T):
- Sans-sus décalage du segment ST en association à l'aspirine pendant au moins 12 mois
- Avec sus-décalage du segment ST en association à l'aspirine (et éventuellement fibrinolytiques)
- Endoprothèse coronaire (C/P/T)
 - En association à l'aspirine pendant :
 - 4 à 6 semaines après stent nu
 - Au moins 12 mois après stent actif

Dose de charge

- Efficacité anti-agrégante plus rapide en cas de dose de charge:
 - Clopidogrel: au moins 300 mg (4cp), jusqu'à 900 mg
 - Prasugrel: 60mg
 - Ticagrelor: 180 mg

Dose d'entretien

- Clopidogrel: 75 mg/jour (monoprise)
- Prasugrel: 10mg/jour (monoprise)
- Ticagrelor: 90mg x 2 /jour (biprise)

Effets indésirables & interactions

- **Pour tous:** Accidents hémorragiques, notamment si associés à d'autres anti-thrombotiques
- **Clopidogrel:**
 - Bonne tolérance digestive
 - Interaction avec Oméprazole et esoméprazole (Inhibiteur de pompe à protons)
- **Ticagrelor:**
 - Dyspnée: au début du traitement et disparition en 7 jours
 - Hyperuricémie

C - Antagonistes GpIIb/IIIa

Mécanisme d'action

- Molécules inhibant l'interaction fibrinogène – Récepteur GPIIb/IIIa
- Uniquement par voie intra-veineuse

Inhibiteurs du récepteur GpIIb/IIIa

Abciximab (Reopro®), Tirofiban (Agrastat®), Eptifibatide (Integrilin®)

- Anticorps monoclonal du Gp2b/3a pour l'Abciximab ou Antagoniste peptidique du Gp2b/3a pour l'eptifibatide ou Antagoniste non peptidique pour tirofiban
- Demi-vies courtes
- Administration intra-veineuse
- Donné en association avec aspirine et héparine
- Risques : hémorragique +++, Thrombopénie (3%), Allergies
- Indications très particulières : Interventions vasculaires, angor instable réfractaire

D - Action synergique des anti-agrégants plaquettaires

Aspirine + clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor:

- 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 +

- dipyridamole** (inhibe l'adénosine) :
- En post-AVC
 - Effet synergique

E - Accidents

Pour tous : hémorragiques.

- Dose-dépendant,
- Augmentant en cas d'association : bithérapie aspirine + clopidogrel (lien avec la dose d'aspirine). Anti-Gp2b/3a car associé à héparine / thrombolyse
- Surveillance clinique / pas de paramètres de surveillance biologique

III - Arrêt des anti-agrégants plaquettaires

- Beaucoup de gestes peuvent être réalisés sans stopper les AAP: Chirurgie dentaire; cataracte; chirurgie cardiaque et vasculaire; orthopédique
- Les chirurgies avec risque de saignement profond nécessitent l'arrêt: Neurochirurgie; chirurgie urologique; glaucome; amygdaléctomie
- Si besoin arrêt:
 - Clopidogrel / Ticagrelor: 5 jours
 - Prasugrel: 7 jours

Partie 2 : Anticoagulant

I - Introduction

Vision rapide de l'hémostase

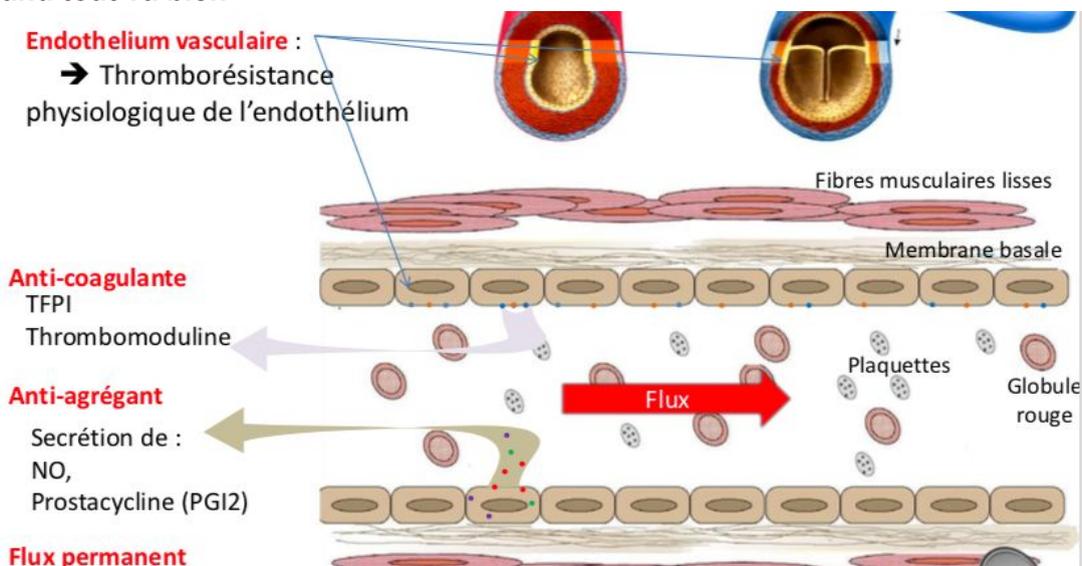
L'hémostase recouvre l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et l'arrêt des saignements.

Les anticoagulants sont des médicaments qui empêchent la coagulation sanguine.

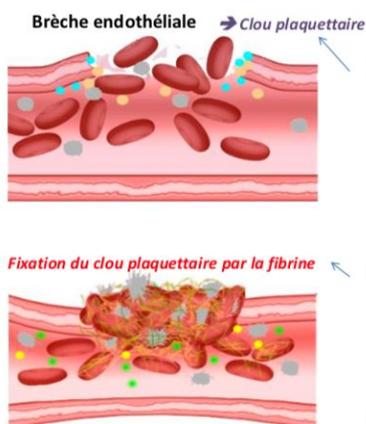
La coagulation est un phénomène spontané qui se déclenche chaque fois qu'un vaisseau a été blessé. Le sang commence à se solidifier pour empêcher des pertes de sang excessives et l'intrusion de substances nocives dans la circulation. La formation de caillot peut aussi résulter de phénomènes physiopathologiques comme l'athérosclérose et la stase veineuse et provoquer des thromboses artérielles (infarctus) ou veineuses (phlébites et embolies)

Physiologie de l'hémostase

1) Quand tout va bien



2) Quand ça va mal : "système anti-crevaisson"



1- Hémostase primaire *lésion endothélium*

- temps vasculaire (vasoconstriction)
- temps plaquettaire : Adhésion (fact Willebrandt), Activation (Sécrétion), Agrégation plaquettaire (fibrinogène)
- ⇒ Caillot blanc labile

2- Coagulation

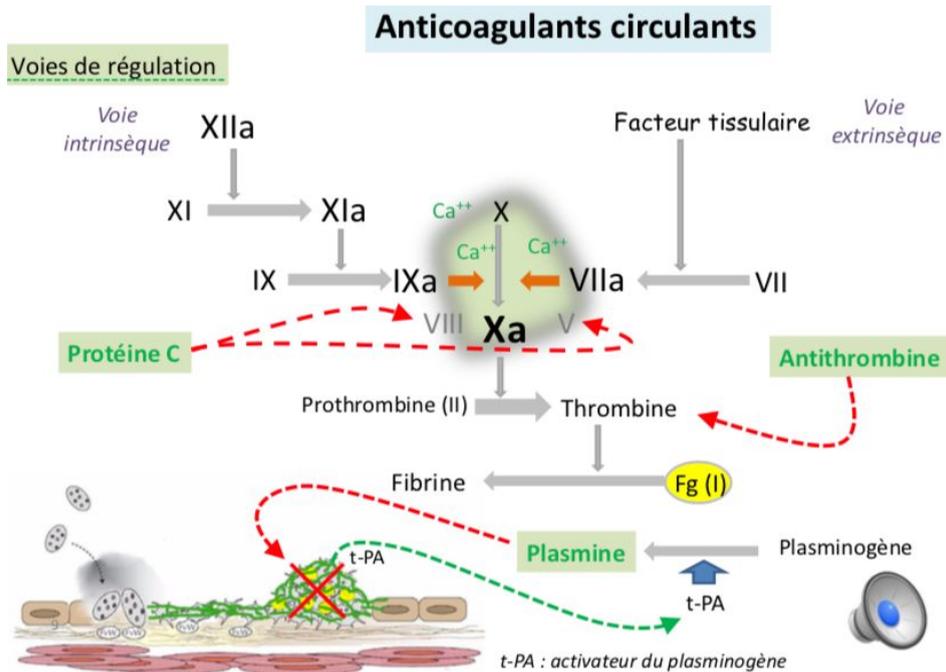
stage sanguine & hypercoagulabilité

- Formation thrombine
- Formation d'un réseau de fibrine insoluble
- ⇒ caillot rouge

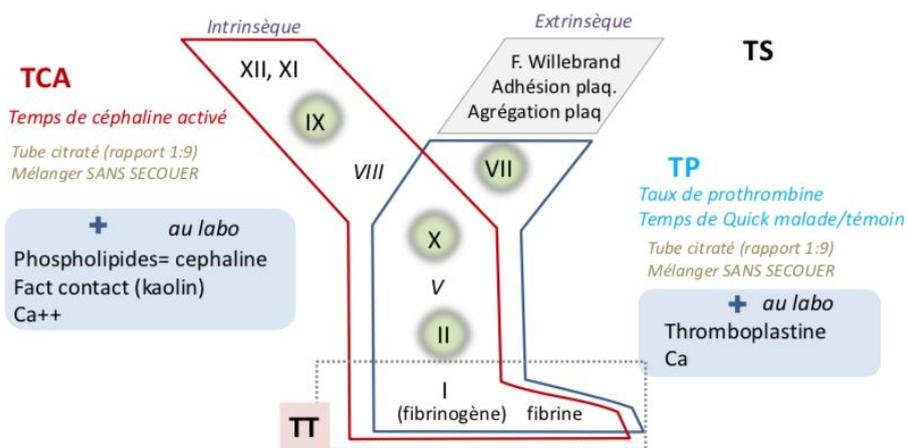
3- Fibrinolyse dissolution de la fibrine

Temps plaquettaire de l'hémostase primaire

- 1- Adhésion plaquettaire au collagène ou au facteur Von Willebrand (facteur FvW)
- 2- Activation plaquettaire : Déformation, Libération des granules (ADP, NO, Tromboxane A2), Expression de récepteur au fibrinogène (GP IIb/IIIa)
- 3- Agrégation plaquettaire : création de pont entre cellules par fixation du fibrinogène sur les GP IIb/IIIa



Au labo : contrôle de l'hémostase



II prothrombine IIa thrombine (prothrombine activée)

● Fact. synthétisés par le foie (Vit K dépendants) comme aussi la Prot C

Artères	Veines	Coeur
Complications athérothrombotiques	Maladies thrombo-veineux emboliques	Thromboses intra-cardiaques
Rupture / fissuration de plaque athéromateuse: SCA / AVC / ischémie périphérique ⇒ Hémostase laire et coagulation	Stase sanguine (immobilisation, obésité, etc...) Hypercoagulabilité (néoplasie, infection, etc...) Phlébite et embolie pulmonaire ⇒ Coagulation ++	Stase sanguine fibrillation auriculaire, dilatation cardiaque ⇒ Coagulation ++

Objectifs thérapeutiques	Artères	Veines
Comment traiter les thromboses		
Désobstruer les vaisseaux	Angioplastie : fibrinolyse	Thrombectomie : fibrinolyse
Limiter l'extension	AAP, ATC	ATC
Comment prévenir les thromboses		
Lutter contre les facteurs de risque	Artériosclérose, HTA, hypercholestérolémie, tabac	Immobilisation
Agir sur le principal mécanisme en cause	AAP à vie	ATC tant que le risque persiste

Les médicaments anti-thrombotiques disponibles	
AAP	- Aspirine - Thienopyridines - Persantine - Anti GPIIb/IIIa
Anti-coagulants	- Héparine, HBPM - Anti-vitamine K - Anti-thrombine (Hirudine) - Anticoagulants oraux directs: Anti-IIa (Dabigatran) et anti-Xa
Fibrinolytiques	- Streptokinase - Urokinase - Activateur du plasminogène (rtPa)

La balance bénéfique / risque

- Un intérêt thérapeutique considérable (1 % des français) : AVC, coronaropathies, valvulopathies, insuffisance cardiaque, arythmies, fibrillation auriculaire, prévention de l'embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, cancers, chirurgies lourdes, allitement
- Tempéré par des risques majeurs : AVK 1ère cause d'hospitalisation pour EI, 33% des accidents médicamenteux (hospitalisation), incidence annuelle: 5% sous anticoagulants et 2% sous antiagrégants plaquettaires, anticoagulants oraux: 2ème médicament le plus dangereux, AAP 4ème

II - Anti-coagulants injectables : héparines et apparentés

Mécanisme d'action

- Héparine :
 - Activité anti-coagulante 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

Les héparines : HNF et HBPM

- Action immédiate : traitement 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
- Il faut une chaîne plus longue pour bloquer aussi le IIa

Séquence pentasaccharide, différences entre HNF et HBPM:

- Liaison antithrombine → changement conformation
- HNF : accélère ++ la capacité d'inactivation de Thrombine (IIa) (prédominant), Facteur Xa, + indirects (V, VIII, XI)
- HBPM : accélère ++ la capacité d'inactivation du facteur Xa, peu d'activité sur IIa (= thrombine)

HBPM	PM moyen	Anti Xa/ Anti IIa
Enoxaparine (Lovenox*)	4800	3,3
Nadroparine (Fraxiparine/Fraxodi*)	4500	3
Daltéparine (Fragmine*)	5000	2
Tinzaparine (Innohep*)	4500	1,8

HNF

Pharmacocinétique

- Demi-vie : très courte, de 30 min
- Administration : Pas de forme orale. Forme sodique, perf IV, Héparine®. Forme calcique, SC, Calciparine®. **Jamais en IM (risque hématome++)**. Adaptation Posologique: TCA (Temps de céphaline activé) optimal : 2 à 3 fois le témoin (à + 2hrs pour l'héparine et +6h pour la calciparine)
- Elimination : Rapide. Par cellules endothéliales +++ (saturable) + rein (+lent). Pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale

Schémas thérapeutiques

- Schéma posologique standard : Intra-veineux continu en seringue électrique, 300 à 500 UI/kg/j
- Dose de charge : 50 à 80 UI/kg, obtention d'une anticoagulation immédiate
- Adaptation posologique par paliers (2000 à 4000 UI/j) selon le contrôle du TCA 2 à 3 fois le témoin

HBPM

Pharmacocinétique

- Demi-vie : + long (4 heures)
- Administration : voie sous cutanée, 1 à 2 fois par jour
- Pas dosage d'héparine dans le sang
- Pas de nécessité de contrôle d'anticoagulation
- Elimination par voie Rénale : adapter posologie selon la fonction rénale ++ en particulier chez le sujet agé ++

Schémas thérapeutiques

selon le contexte :

- Doses prophylactiques
 - Prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique
 - Posologie selon l'HBPM utilisée
 - 1 injection / jour d'une dose fixe
 - Exemple: Enoxaparine 4000 UI/j
- Doses curatives
 - SCA ou traitement d'une MVTE avérée
 - Posologie selon l'HBPM utilisée, adaptée au poids
 - Rythme d'administration selon l'HBPM : 2 injections / jour → ex: Enoxaparine (100 UI/kg x 2 par jour). 1 injection par jour → ex: Tinzaparine (175 UI /kg/jour)

Fonction rénale sous HBPM

- À doses prophylactiques : précaution d'emploi en cas d'IR sévère (CLCR<30ml/min)
- A doses curatives
 - Précaution d'emploi en cas d'IR modérée (30ml/min<CLCR<60ml/min)
 - Contre-indication en cas d'IR sévère (CLCR < 30ml/min) → HNF

Indications thérapeutiques à l'héparine

- Prévention et traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires → prévention primaire et secondaire (HBPM ++)
- Cardiopathies emboligènes
- A la phase aiguë d'évènements coronariens angor instable, infarctus du myocarde
- Traitement des embolies artérielles périphériques
- Chirurgie vasculaire
- Circulation extra-corporelle

Effets indésirables

- **Accidents hémorragiques** +++++ : (fréquent 1-5%, moindre avec HBPM). Risque ↑ avec la dose surtout si lésions ou associations avec autres inhibiteurs de l'hémostase. Attention à l'insuffisance rénale : risque ↑ si dose non réduite. **IR sévère est une contre Indication aux HBPM à doses curatives**
 - ⇒ ANTIDOTE : sulfate de protamine
- **Thrombopénie induite par les héparines (TIH)**: fréquent, 1-3%, moindre avec HBPM
 - par lyse (type I, non grave et souvent immédiate)
 - immuno-allergique +++ (J5-J21 HNF et > J30 HBPM); si se manifeste par des thromboses sous traitement + thrombopénie
 - ⇒ surveillance des plaquettes 2x/sem
 - ⇒ intérêt des traitements brefs (relai rapide avec AVK)
 - ⇒ relai par danaparotide ou hirudine
- **Ostéoporose** : interaction avec métabolisme osseux si traitement de longue durée
- **Nécrose cutanée** imposant l'arrêt immédiat du traitement

Contre-indications

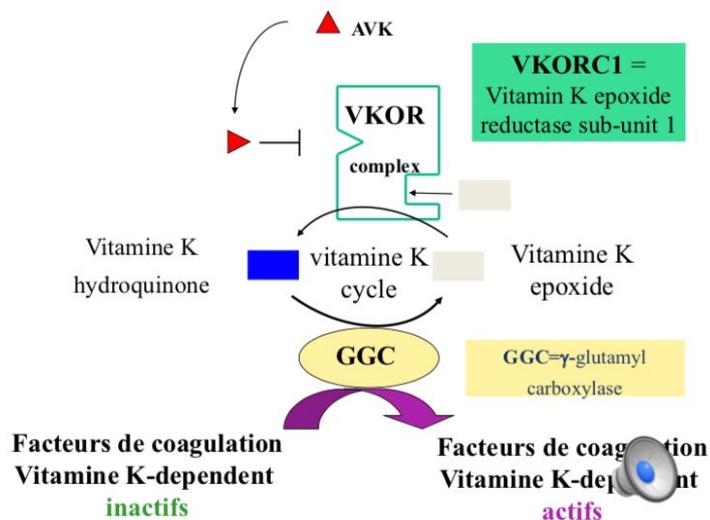
- Saignement actif ou récent extériorisé ou non
- Intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente (<3 semaines)
- AVC hémorragique récent < 1 mois
- Thrombopénie induite par l'héparine (type 2)
- Allergie à l'héparine
- Troubles de l'hémostase constitutionnels (hémophilie, etc...)
- Insuffisance rénale sévère : CI aux HBPM à dose curative (précaution d'emploi aux doses préventives)

Autres anticoagulants injectables

- **Fondaparinux** (Arixtra*)
 - Pentasaccharide de synthèse
 - Fixation spécifique à l'ATIII
 - Activité anti-Xa exclusive
 - Par voie sous-cutanée
 - Pas de thrombopénie
 - CI si insuffisance rénale
- **Danaparoiide** (Orgaran*)
 - Héparinoïde d'origine animale
 - Activité anti-Xa préférentielle
 - Utilisé en remplacement de l'héparine en cas de T.I.H de type 2
- **Antithrombine** (Acloctine*)
 - Antithrombine humaine
 - En cas de déficits constitutionnels ou acquis sévères en antithrombine
- **Bivalirudine** (Angiox*)
 - Inhibiteur direct de la thrombine
 - Infarctus avec angioplastie coronaire
- **Argatroban** (Arganova*)
 - Inhibiteur direct de la thrombine
 - Par voie parentérale
 - Utilisé en remplacement de l'héparine en cas de T.I.H de type 2

III - Anti-vitamines K (AVK) (ATC oraux 1/2)

Mécanisme d'action



Pharmacodynamie

- **Vitamine K** : cofacteur d'une enzyme (carboxylase) hépatique qui active 4 facteurs (**X, IX, VII, II**) de coagulation et deux inhibiteurs, protéines C et S, anticoagulants
⇒ Les antivitamines K sont des analogues structuraux de la vitamine K
⇒ Ils agissent en bloquant la synthèse des protéases pro-coagulantes VitK dépendantes (inhibent les facteurs ci-dessus)
- Pour que cet effet s'installe, il faut attendre que les facteurs coagulants antérieurs
→ effet anticoagulant lent
→ très souvent donné en relais d'un héparinique
(*mnémo pour retenir les 4 facteurs vitamine K dépendants : retenir l'année 1972*)

Contrôle des AVK

- Pas de posologie standard, une posologie de début de traitement
- Puis surveillance hémostase et adaptation posologique
- Posologie strictement individuelle réglée par l'INR

$$\text{INR} = [\text{TQ malade} / \text{TQ témoin}]^{\text{ISI}}$$

- INR 2 - 3
- INR 3 - 4,5 si prothèse valvulaire mécanique mitrale, ou embolies récidivantes, ou fibrillation auriculaire

Les médicaments disponibles

Warfarine = Coumadine ®, Acenocoumarol = Sintrom ®, Fluindione = Previscan ®
→ il n'y en a pas d'autres en France, pas de génériques

Indications des AVK

- 1) Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique
- 2) Traitement de la maladie veineuse thromboembolique
- 3) Prévention des complications cardio-emboliques en cas de cardiopathie emboligène (prothèse valvulaire mécanique++)
- 4) Prévention des événements thromboemboliques de la fibrillation auriculaire

- Temps de Quick (TQ) évalue les facteurs II, V, VII, X.
 - Les facteurs vitK-dépendants sont les facteurs II, VII, IX, X, prot C.
⇒ L'INR est un contrôle imparfait de l'effet des anti-vitK, mais c'est le meilleur
- Initiation de traitement: INR à 48-72h après la première dose puis tous les 2 à 4 jours
 - TTT chronique : INR tous les 15 jours ou mois minimum. Ne pas hésiter à contrôler l'INR en cas de maladies intercurrentes. variabilité inter-individuelle

Nombreuses interactions médicamenteuses des AVK

- **Réduction de l'absorption** – cholestyramine ou résines.
- **Liaison protéiques** – hypoprotéinémie ex : e.g. syndrome néphrotique
- **Métabolisme hépatique**. P450 induction : rifampicine, barbiturique ou millepertuis : risque d'évènement thrombotique. P450 inhibition : ex : Miconazole antifongique : plus de destruction des AVK (COMPETITION) → incoagulable
- **Apport de vit K** : alimentation riche en vitamin K (choux, céréales ...), antibiotique réduisent l'apport intestinal de vitamine K.
- **Altération des taux de FC** : réduction en cas d'hypermétabolisme ex. hyperthyroïdisme

Pharmacodynamie

Corrélation INR – risques ⇒ Marge thérapeutique étroite

Pharmacocinétique

- Absorption digestive : biodisponibilité # 100 %
- Fixation aux protéines plasmatiques (>99% albumine)
- Passage de la barrière placentaire (teratogénicité)
- Métabolisme hépatique P450s (CYP2C9 ++): importance des polymorphismes CYP2C9 (perte de fonction)+ enzyme qui active la VitK (VKORC1= diminue l'expression)

Tout médicament interfère potentiellement avec les AVK, en particulier les antibiotiques, les antifongiques, l'amiodarone (Cordarone), certains anti-dépresseurs (Deroxat®, Prozac®,...), l'aspirine à fortes doses.

En cas d'introduction ou de suppression de tout traitement associé aux AVK : la surveillance rapprochée clinique et biologique est recommandée

Education thérapeutique

Causes d'erreur de prise d'AVK : similitude de « forme », similitude de nom (Previscan ? Permixon ?)

Il faut donc expliquer au patient: le but du traitement, son INR cible, les principes de l'équilibre du traitement, les risques (hémorragiques, thrombotiques), les signes annonciateurs de surdosage (hématome, hématurie, hémoptysie, épistaxis, gingivorragies, rectorragies mélena, hématomèse, malaise inexplicé), comment reporter chronologiquement ses INR dans son carnet de suivi. L'automédication est particulièrement dangereuse. Aucun aliment n'est interdit (attention aux aliments riche en Vit K : épinards, chou-fleurs, brocoli)

Complications hémorragiques des AVK

- Augmentent avec l'intensité du niveau d'anticoagulation
- 2 contextes favorisant bien identifiés :
 - Interactions médicamenteuses : surdosage soudain lié à la co-médication chez un patient bien équilibré
 - Terrain génétique prédisposant : variants génétiques CYP2C9 et VKORC1
- Surveillance serrée INR ++

Traitement des surdosages ou des complications hémorragiques

- Evaluer la gravité : saignement actif, surdosage dépisté sur l'INR
- Evaluer 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 (Kaskadil*)

Recommandations en cas de surdosage en AVK

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 recommandée 

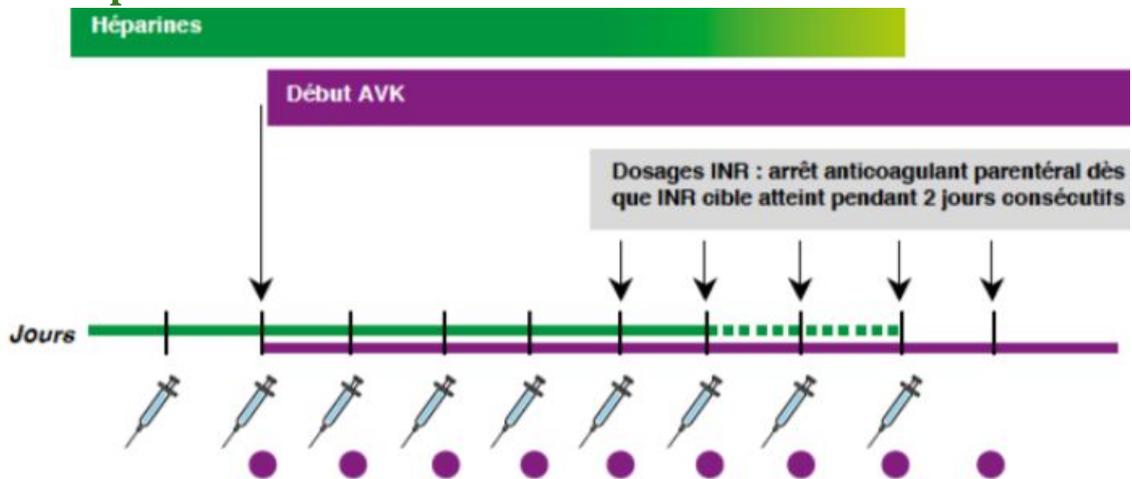
Contre-indications

- Lésion hémorragique active ou potentielle ++
- hypersensibilité connue à un des produits
- insuffisance hépatique sévère
- impossibilité de surveillance du traitement
- grossesse (1er et 3ème trimestre)
- association:
 - à l'aspirine à forte dose (>1g/prise ou 3g/jour), au miconazole (même sous forme de gel),
 - à la phénylbutazone (AINS) et au millepertuis

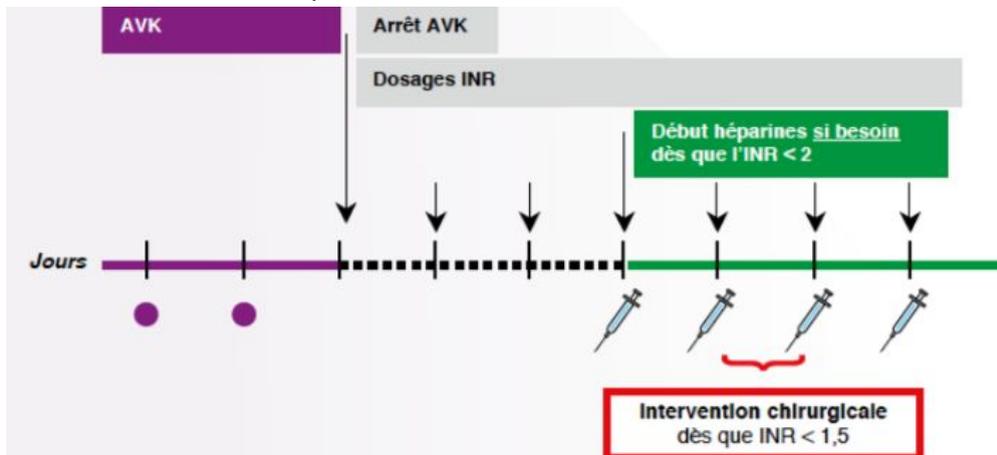
Cas particulier : grossesse

- Effet tératogène des AVK: **contre-indication au 1er trimestre**
- Augmentation du risque hémorragique dans la période de délivrance : CI relative au 3ème trimestre
- Doute sur augmentation du risque hémorragique du fœtus au 2ème trimestre
- Triade : 1er HNF / 2ème AVK / 3ème HBPM
- Allaitement : Passage dans le lait maternel / supplémentation en vitamine K1 de l'enfant

Relais héparine-AVK



Pour le relai entre **héparine** (vérifiée avec **TCA**) et les **antivit K** (vérifié avec **INR**), 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.



Pour le relais entre AVK et Héparine (chirurgie programmée par exemple), 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.

IV - Anticoagulants oraux directs

Les AOD ont 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:
 - 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

Caractéristiques

	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)	AVK
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur IIa	Fct vit-K dépd
Administration	PO 1/jour	PO 2/jour	PO 2/jour	PO
Apparition effet	2-4h	1-3h	0.5-2h	3j voire +
Elimination	Rénale (66%)	Rénale (25%)	Rénale (>85%)	Hépatique
Interaction avec la nourriture	Oui (prise avec les repas)	Non	Non	Oui (apport vitK)
Int° avec P-GP	Oui	Oui	Oui	Non
Antidote	Non	Non	Non	Oui

Insuffisance rénale et AOD

- Evaluation systématique de la fonction rénale, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) 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, etc...)

P-glycoprotéine et AOD

Intervention des transporteurs dans des étapes pharmacocinétiques clés : ADE

• Inhibiteurs de la PgP ⇒ surdosage

- Amiodarone / Dronédarone
- Quinidine
- Vérapamil
- Clarithromycine
- Anti-VIH : inhibiteurs de protéase
- Kétoconazole / Itraconazole
- Immunosuppresseurs : Ciclosporine / Tacrolimus

• Inducteurs de la PgP ⇒ sous-dosage

- Carbamazépine
- Phénytoïne
- Rifampicine
- Millepertuis

Beaucoup moins d'interactions que les AVK mais quelques unes à connaître !

Indications

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte

→ Pas d'utilisation des AOD en cas de prothèse valvulaire +++ !!

Schémas thérapeutiques

Indication	Rivaroxaban			Apixaban		Dabigatran		
	10mg	15mg	20mg	2,5mg	2,5mg	75mg	110mg	150mg
Prévention AVC – FA non valvulaire	-	1 prise/j*	1 prise/j	1cp x 2 /j*	2cp x 2 /j	-	2 prises/j**	2 prises/j
Prévention TVP post chirurgie pour prothèse totale de hanche ou genou	1 prise/j	-	-	1cp x 2 /j	-	2cp en 1 prise/j***	2 cp en 1 prise/j	-
Traitement TVP	-	2 prises/j puis 1 prise/j	1 prise /j	-	-	-	-	-

* recommandé pour les patients avec clairance de créatinine comprise entre 15 et 30 ml/min

** recommandé pour les patients d'âge >80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (incluant l'insuffisance rénale modérée)

*** recommandé pour les patients d'âge >75 ans, de co-traitement par amiodarone, quinidine ou vérapamil ou de risque hémorragique élevé (incluant l'insuffisance rénale modérée)

Relais AVK-AOD

→ Arrêt des AVK

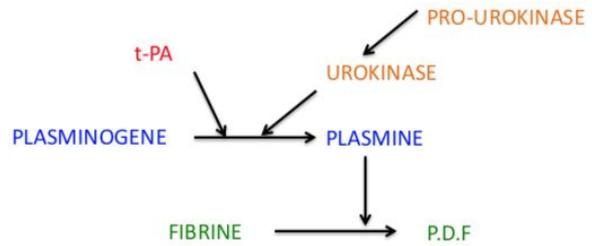
→ Début des AOD selon le niveau d'INR, l'indication et le type d'AOD

Partie 3 : Fibrinolytique

I - Physiologie de la fibrinolyse

Processus physiologique permettant la reperméabilisation du vaisseau thrombosé.
Cascade enzymatique.

Le facteur clé de la fibrinolyse : le plasminogène. Synthétisé par le foie, haute affinité pour la fibrine, intégré dans le caillot de fibrine lors de sa formation, activé par sa transformation en plasmine ⇒ dégradation de la fibrine ⇒ dissolution du thrombus



Activateurs du plasminogène :

- **Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)** : sécrété par les cellules endothéliales, action potentialisée par la présence de fibrine
- **Pro-urokinase** : synthétisée par le rein, activée en urokinase

II - Mécanismes d'action des fibrinolytiques

Lysent les caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène.

- **Streptokinase** : se combine avec le pro-activateur du plasminogène. Produite à partir du streptocoque bêta-hémolytique → réaction allergique
- **Urokinase** : enzyme humaine synthétisée par le rein qui transforme directement le plasminogène en plasmine active.
- **Activateurs endogènes du plasminogène (t-PA)** : t-PA recombinant.

Altéplase : glycoprotéine qui mime le t-PA, **Rétéplase**, **Ténectéplase**

Considérations pharmacocinétiques

- Administration par voie intra-veineuse ou intra- artérielle par bolus suivi d'une perfusion continue (selon l' indication)
- ½ vie courte = quelques minutes → IV continue
- Sauf pour : Rétéplase → 2 bolus; Ténectéplase → 1 bolus adapté au poids
- Associés au traitement anti-coagulant (type héparine)

III - Indications & Contre-indications

A - Indications

- Occlusions artérielles :
 - Occlusions coronaires aiguës (SCA ST+). Reperméabilisation coronaire dans les premières heures d'un infarctus du myocarde (<12h). Si Angioplastie < 45 minutes impossible.
 - Occlusions aiguës d'artère cérébrale <3h
 - Occlusion artérielle périphérique
- MVTE :
 - Embolies pulmonaires graves,
 - Thromboses veineuses centrales profondes (veine cave supérieure, veine ilio-fémorale)

B - Contre-indications

- Coagulopathie connue
- Antécédents d'AVC ou lésion sévère du système nerveux central (Anévrisme, chirurgie intra-cérébrale)
- Traumatisme sévère récent (<10j)
- Ponction récente d'un vaisseau non compressible ou injection intra-musculaire
- Ulcère gastro-duodéal avec saignement récent ou symptomatique
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Endocardite bactérienne récente, péricardite, dissection aortique
- Pancréatite aiguë
- Insuffisance hépatique

IV - Effets indésirables

- Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation :
 - Hémorragie (saignement au point d'injection) environ 10%
 - Hémorragie digestive: entre 1% et 10%
 - Hémorragie profonde: 7 patients sur 1000 administrations
- avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intra-cérébrale (4/1000). PAS > 160 mmHg, sujet âgé...
- Allergie avec la Streptokinase → pas de ré-administration

Conduite à tenir devant une hémorragie sous fibrinolytiques

- Arrêt des anticoagulants associés (héparine)
- Si accessible → compression
- Recours aux anti-fibrinolytiques
 - Miment les inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse (PAI-1)
 - Acide tranexamique (Exacyl)
- Corriger le taux de fibrinogène
- Prévoir soutien transfusionnel