

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. Mira – Béjaïa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique

PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE

**Document destiné aux étudiants des Master 1 Biochimie
Appliquée et Pharmaco-toxicologie**

Dr. BOUGOFFA-SADAoui Khalida
(Maître de conférences classe B)

2020-2021

Avant propos

La pharmacologie est la science qui étudie les médicaments. Son étude est capitale en médecine puisque les médicaments constituent l'arme principale dont disposent les médecins pour guérir ou soulager les malades. La « révolution pharmacologique » est le principal responsable, directement ou indirectement (en permettant les progrès de la chirurgie ou de l'hygiène), du recul de la morbidité et de l'allongement de la durée de la vie au cours du XXe siècle. Cet ouvrage traite de la « pharmacologie moléculaire », à savoir quelques classes médicamenteuses. Il comprend sept parties :

- **Des généralités,**
- **Les antalgiques,**
- **Les médicaments du système nerveux autonome,**
- **Les anti-vitamines K,**
- **Les anti-inflammatoires,**
- **Les médicaments du système digestif.**
- **Les médicaments cardiovasculaires**

Ce cours est d'abord destiné aux étudiants de première année master Biochimie appliquée mais aussi aux étudiants de pharmacologie. Il est donc tourné vers ce qu'un médecin, un pharmacien et un biologiste doit connaître ou comprendre du monde des médicaments.

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DE MATIERE

Partie I : GENERALITES

I.Définition.....	Erreur ! Signet non défini.
II.Composition des médicaments.....	Erreur ! Signet non défini.
II.1. Principe actif	Erreur ! Signet non défini.
II.2. Excipients	Erreur ! Signet non défini.
III.Médicament-Objet	Erreur ! Signet non défini.
IV.L'itinéraire des médicaments.....	Erreur ! Signet non défini.
V.Classification des médicaments	Erreur ! Signet non défini.

Partie II : LES ANTALGIQUES

I.Introduction	Erreur ! Signet non défini.
II.Le rôle de la douleur.....	Erreur ! Signet non défini.
III.Les différents types de douleur	Erreur ! Signet non défini.
III.1.Les douleurs neuropathiques (ou Neurogène)	Erreur ! Signet non défini.
III.2.Les douleurs psychogènes (Idiopathiques)	Erreur ! Signet non défini.
III.3.Les douleurs psychologiques	Erreur ! Signet non défini.
III.4. Les douleurs aiguës (symptômes) et les douleurs chroniques (syndromes):	Erreur ! Signet non défini.
IV.Evaluation de la douleur	Erreur ! Signet non défini.
IV.1.Auto-évaluation	Erreur ! Signet non défini.
IV.2.Evaluation externe	Erreur ! Signet non défini.
V.Transmission du message douloureux	Erreur ! Signet non défini.
VI.La diversité des contrôles.....	Erreur ! Signet non défini.

VII.Approche pharmacologique : « la classification OMS » Erreur ! Signet non défini.

VIII.Les principes de prescriptions Erreur ! Signet non défini.

IX.La pharmacothérapie : en pratique Erreur ! Signet non défini.

IX.1.Les antalgiques non opioïdes..... Erreur ! Signet non défini.

IX.1.a). antalgiques purs Erreur ! Signet non défini.

IX.1.b). Les antalgiques antipyrétiques Erreur ! Signet non défini.

IX.1.c). Les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires (Aspirine, AINS) Erreur ! Signet non défini.

IX.2.Les antalgiques opioïdes..... Erreur ! Signet non défini.

IX.2.a). Les récepteurs opioïdes..... Erreur ! Signet non défini.

IX.2.b). Les opioïdes faibles agonistes..... Erreur ! Signet non défini.

IX.2.c). Les opioïdes agonistes partiels Erreur ! Signet non défini.

IX.2.d). Les opioïdes agonistes-antagonistes Erreur ! Signet non défini.

IX.2.e). Les opioïdes forts Erreur ! Signet non défini.

Partie III : LES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

I. Introduction Erreur ! Signet non défini.

II. Les principales voies nerveuses périphériques Erreur ! Signet non défini.

III. Le système (ortho)-sympathique Erreur ! Signet non défini.

IV. Le système parasympathique..... Erreur ! Signet non défini.

V. Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs du SNA..... Erreur ! Signet non défini.

V.1. Le système orthosympathique Erreur ! Signet non défini.

V.2. Système para-sympathique Erreur ! Signet non défini.

VI. Les médicaments sympathomimétiques Erreur ! Signet non défini.

VII. Utilisation thérapeutique des sympathomimétiques directs : Adrénaline..... Erreur ! Signet non défini.

VII.1. Effet sur la pression artérielle..... Erreur ! Signet non défini.

VII.2.Actions sur le cœur : Erreur ! Signet non défini.

VII.3.Actions sur les muscles lisses non vasculaires Erreur ! Signet non défini.

VII.4. Effets métaboliques : Erreur ! Signet non défini.

Partie IV : LES ANTI-INFLAMMATOIRES

- I. L'inflammation..... Erreur ! Signet non défini.
- II. Diagnostique biologique d'une inflammation..... Erreur ! Signet non défini.
- III.Principes des interventions thérapeutiques sur les mécanismes de l'inflammation
..... Erreur ! Signet non défini.
 - III.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS.....** Erreur ! Signet non défini.
 - III.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)...** Erreur ! Signet non défini.
 - III.2.a). Les sous classes des anti-inflammatoires non-stéroïdiens** Erreur ! Signet non défini.
 - III.2.b). Les précautions d'emplois.....** Erreur ! Signet non défini.

Partie V : LES ANTI-VITAMINE K

- I. Introduction** Erreur ! Signet non défini.
- II.Rappel physiologique.....** Erreur ! Signet non défini.
 - II.1. Le système de l'hémostase primaire** Erreur ! Signet non défini.
 - II.2. Le système de la coagulation.....** Erreur ! Signet non défini.
- III.Médicaments existants** Erreur ! Signet non défini.
- IV.Mécanismes d'action des AVK.....** Erreur ! Signet non défini.
- V.Effets indésirables et surveillance.....** Erreur ! Signet non défini.

Aucune entrée de table des matières n'a été trouvée.**Partie VII : LES**

MEDICAMENTS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

- I.Introduction et données générales** Erreur ! Signet non défini.
- II.Les diurétique.....** 7**Erreur ! Signet non défini.**
 - II.1. Généralités** **Erreur ! Signet non défini.****Erreur ! Signet non défini.**

II.2. Mécanisme d'action	Erreur ! Signet non défini.
II.3. Propriétés pharmacologiques des différentes classes de diurétiques	Erreur ! Signet non défini.
III. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Erreur ! Signet non défini.
IV. Vasodilatateurs	Erreur ! Signet non défini.7
IV.1. Les antagonistes calciques	Erreur ! Signet non défini.
IV.2. Dérivés nitrés	Erreur ! Signet non défini.
V. Médicaments inotropes positifs	Erreur ! Signet non défini.
V.1. Agonistes beta-adrénergiques	Erreur ! Signet non défini.
V.2. Inhibiteurs des phosphodiéstérases	Erreur ! Signet non défini.
VI. Mécanismes et classification des troubles du rythme ..	Erreur ! Signet non défini.
VII. Hypolipémiants	Erreur ! Signet non défini.
VIII. Médicaments de l'hémostase	Erreur ! Signet non défini.4
VIII.1. Rappel des mécanismes de formation de la thrombose au niveau d'une lésion artérielle	Erreur ! Signet non défini.5
IX. Anti-agrégants plaquettaires	Erreur ! Signet non défini.
IX.1. Inhibiteurs de la cyclo-oxygenase plaquettaire	Erreur ! Signet non défini.
IX.2. Inhibiteurs de la voie de l'ADP	Erreur ! Signet non défini.
IX.3. Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa du fibrinogène sur les plaquettes .	Erreur ! Signet non défini.
X. Thrombolytiques	Erreur ! Signet non défini.
REFERENCES	98

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Médicament - composition, origine et formes.	02
02	Spécialités pharmaceutiques - conditionnements et contenu	05
03	Composition de la souffrance totale	08
04	Classification des douleurs inspirée de Loeser JD	10
05	Pysiologie de la douleur	13
06	Transmission du message douloureux	14
07	Paliers de l'OMS modifiés	16
08	Algorithme du traitement de la douleur cancéreuse	18
09	Les récepteurs opioïdes	24
10	Organisation anatomo-fonctionnelle des voies sympathiques et parasymphatiques	31
12	La différence entre le système nerveux autonome et somatique	32
11	Les principales voies nerveuses périphériques	33
13	Le système (ortho)-sympathique	34
14	Le système para-sympathique	35
15	Les neurotransmetteurs du SNP	36
16	Organisation membranaire du récepteur muscarinique	37
17	Actions respectives des cyclooxygénases 1 et 2	43
18	Effet des AINS sur la COX	45
19	Les glucocorticoïdes et leurs récepteurs	46
20	Représentation de liaison établie entre un AINS avec le site actif des COX	49
21	interaction AINS- COX	50
22	Le système de coagulation	55
23	Mode d'action des AVK	57
24	Representation schématique de la corrélation INR-risques thromboemboliques hemorragiques	58
25	Composition du tube digestif	60
26	Organes du tube digestif et leurs fonctions	61
27	Médicaments du tube digestif	62
28	La réponse émétique	63
29	L'ulcère duodéal	65
30	Modèle schématique de la cellule pariétale	66
31	Mécanisme d'action des anti-sécrétoires acides	68
32	Mécanisme d'action des IPP	69
33	La stratégie du traitement antiulcéreux	71
34	Schéma de la Prise en charge en cas de diarrhée aiguë de l'adulte	73
35	Interactions entre pathologies cardiovasculaires	77
36	Effet des diurétiques au niveau du tubule rénal	79
37	Sites d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion	86
38	profil d'antagoniste calcique	88
39	Interaction entre quelques classes de médicaments cardiovasculaires	89
40	Mode d'action des principales substances hypolipémiantes	93
41	Formation du thrombus au site de la paroi artérielle endommagée	95

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques	11
II	Les antalgiques opioïdes des niveaux 2 selon l’OMS	26
III	Des principaux opioïdes et durée maximale de prescription	30
IV	Classification des AINS	47
V	Action des AINS en regard de celle des prostaglandines	51
VI	Des AVK	56
VII	Quelques médicaments du système digestif	76
VIII	Quelques classes des médicaments cardiovasculaires	77

Généralités

I. Définition

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments. Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies.

C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin. Les médicaments sont à distinguer des aliments, des cosmétiques, des xénobiotiques et des poisons ; les sciences voisines de la pharmacologie sont donc la nutrition, la cosmétologie, l'écologie et la toxicologie. En pratique, les frontières ne sont pas toujours évidentes.

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences.

Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

- **Pharmacologie moléculaire**
- **Pharmacocinétique** : devenir des médicaments au sein des organismes vivants, regroupe l'**A**bsorption de la molécule, la **D**istribution dans l'organisme, l'**E**limination comprenant la biotransformation ou **M**étabolisme et l'excrétion (**ADME**).
- **Pharmacodynamie** : effets des médicaments sur les systèmes biologiques
- **Dosage des médicaments** et suivi thérapeutique - usage des médicaments en médecine humaine
- **Chronopharmacologie** : médicaments et cycles biologiques
- **Pharmacologie clinique** : médicaments et êtres humains
- **Essais thérapeutiques** : expérimentation des médicaments chez l'homme
- **Pharmacovigilance** : effets indésirables des médicaments
- **Pharmacodépendance** : abus ou dépendance à une substance psycho-active
- **Intoxications médicamenteuses** : effets des surdosages
- **Pharmaco-épidémiologie** : médicaments et populations

- **Pharmaco-économie** : économie du médicament
- **Pharmacogénétique** : génome et médicament
- **Pharmacologie sociale** : société et médicament
- **Etc.**

La pharmacologie doit être distinguée de la thérapeutique qui concerne les choix stratégiques pour traiter un malade en fonction de son individualité et des armes disponibles (diététique, chirurgie, radiothérapie, kinésithérapie, homéopathie, thermalisme, phytothérapie, psychanalyse, psychothérapie... et pharmacologie).

II. Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

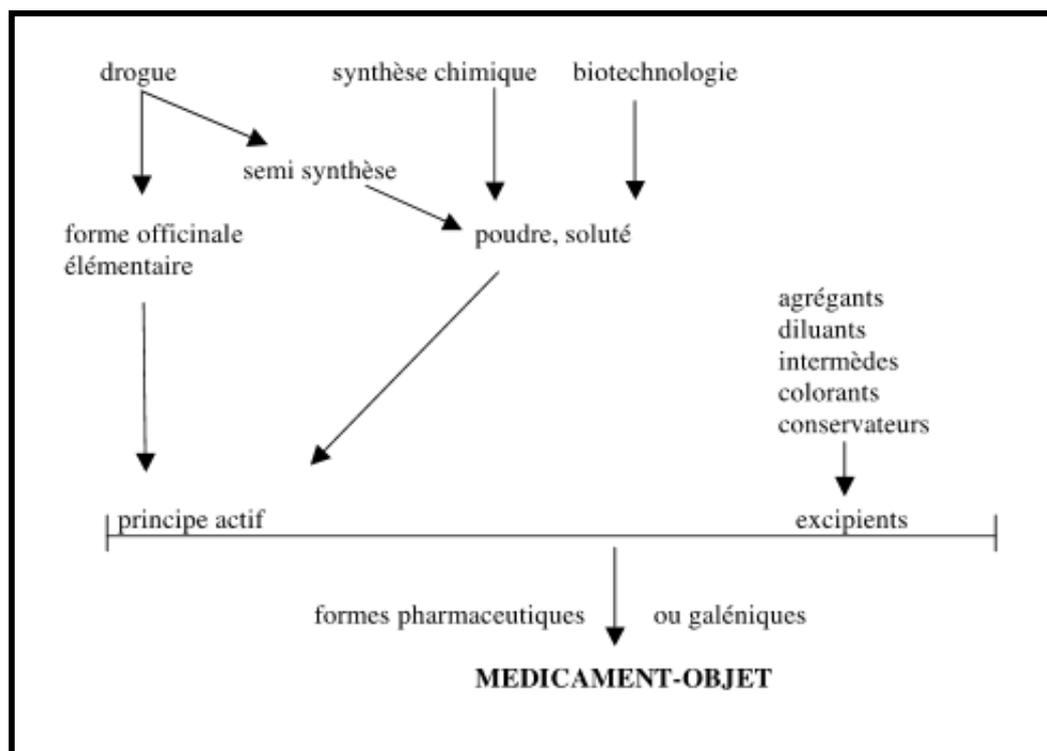


Figure 01 : médicament - composition, origine et formes.

II.1. Principe actif

- **Origine**

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « drug » est « médicament » et jamais « drogue »). Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

- **Forme**

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation.

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont hautement standardisés.

Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires ». Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité. Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible, identique pour la même quantité ; au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue.

Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales.

- **Dénomination**

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI.

II.2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- **Intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- **Edulcorants ou correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

III. Médicament-Objet

Le médicament tel qu'on l'acquiert et qu'on l'utilise, est un objet. Cet objet a une forme et est présenté dans un conditionnement.

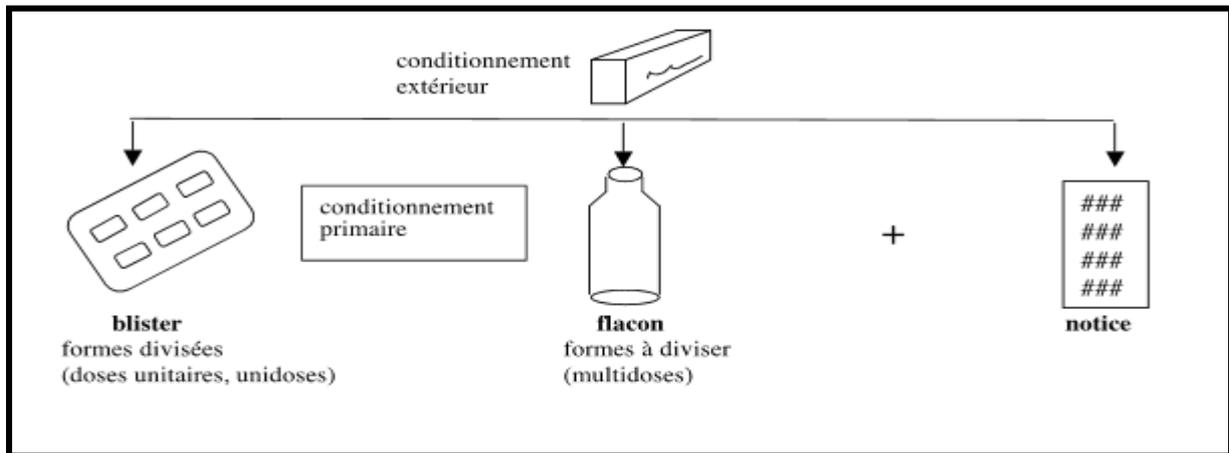


Figure 02 : Spécialités pharmaceutiques - conditionnements et contenu

Les différentes manières dont le médicament est présenté, constituent les « formes pharmaceutiques ». On distingue des formes divisées où le médicament est présenté en doses unitaires (ou unidoses) correspondant à une prise et des formes à diviser (ou multidoses) pour lesquelles le malade doit prélever à chaque fois la quantité à prendre. Elles sont en rapport direct avec les façons dont le médicament est administré. C'est pourquoi elles sont décrites avec celles-ci. Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un conditionnement. Celui-ci est dit primaire lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), extérieur dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.). Les conditionnements portent un certain nombre de mentions obligatoires et contiennent une notice d'utilisation. Mentions et notices sont contrôlées par l'administration.

IV. L'itinéraire des médicaments

a. **Usage** : Il existe deux grands types d'utilisation des médicaments

- **Usage externe** : action locale Le médicament est déposé à la surface de l'organisme ; il y agit, puis est rejeté à l'extérieur sans y entrer. On appelle ces médicaments des «topiques ». Les cavités naturelles sont considérées comme extérieures à l'organisme, y compris l'intérieur du tube digestif. Toutefois, une fraction de la quantité déposée peut

éventuellement pénétrer dans l'organisme et y provoquer des effets sans que ceux-ci soient recherchés.

- **Usage interne** : action générale Le médicament pénètre à l'intérieur de l'organisme. Il agit à distance, parfois d'une manière diffuse. Son cheminement peut être schématisé en « phases » qui se succèdent, mais aussi s'intriquent.

- **Phase galénique ou pharmaceutique** : libération des principes actifs à partir de la forme pharmaceutique. Sa durée peut être négligeable comme très longue, parfois volontairement (formes retard).
- **Phase d'absorption** : période s'étendant du dépôt du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale. Le trajet emprunté constitue la voie d'administration.
- **Phase vasculaire** : le sang (et la lymphe) véhiculent le médicament ; ils le distribuent aux différents tissus. Ce passage est habituellement réversible, le médicament (ou ses produits de dégradation) pouvant regagner la circulation. Il peut alors se produire une redistribution entre les différents tissus.
- **Phase tissulaire** : dans les tissus, le médicament peut agir (lieux d'action), être chimiquement modifié (lieux de transformation) ou être stocké (lieux de perte).
- **Phase d'élimination** : rejet hors de l'organisme, du médicament (et de ses produits de dégradation) par différents émonctoires (les « voies d'élimination »).
- **Compartiments et barrières** : à tout moment, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière ». Ces barrières ont une existence anatomique et fonctionnelle. Leur franchissement, et son importance, dépendent des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature de la barrière.

V. Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmacothérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique.

La plus répandue est la classification ATC, qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi.

Les antalgiques

I. Introduction

Nous avons tous un jour ou l'autre ressenti cette « sensation désagréable, difficile à décrire », que l'on appelle « douleur ». Celle-ci désigne des sensations désagréables qui prennent naissance au niveau des récepteurs spécifiques de la moelle osseuse.

La douleur se définit aussi selon l'International Association for the Study of Pain (I.A.S.P) comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires, présentes ou potentielles, ou présentées en de tels termes ». La dernière partie de la définition signifie que tous les types de douleurs sont ressentis comme si un tissu était lésé, insistant sur son caractère subjectif. Le fait qu'une lésion réelle existe ou non ne modifie pas le ressenti de la douleur. Plusieurs facteurs peuvent modifier la perception de la douleur par le malade, c'est pour cette raison qu'il est recommandé de procéder à une évaluation globale, à la fois somatique et psychologique composant la « souffrance totale ».

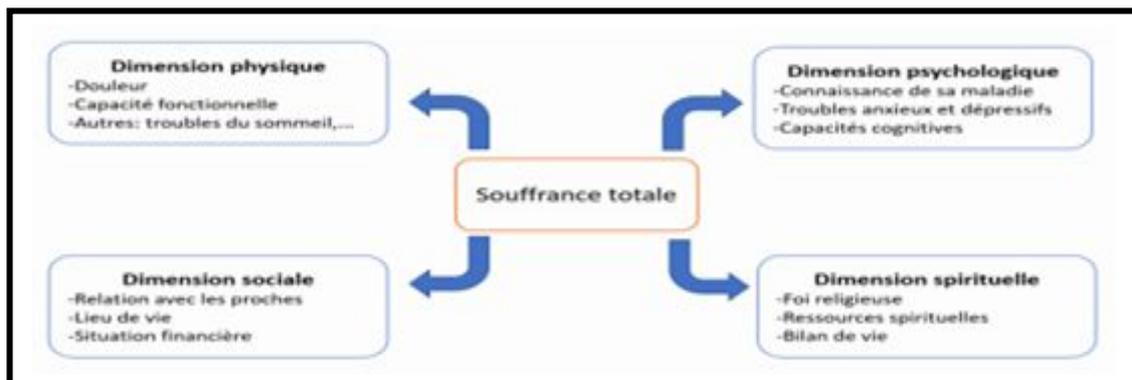


Figure 03 : Composition de la souffrance totale

La douleur est un phénomène qui a deux aspects :

- le premier aspect est que du point de vue sémiologie, la douleur est un symptôme, un signal souvent salvateur ou avertisseur sur un phénomène physiologique ;
- le deuxième aspect de la douleur se caractérise par le fait qu'elle peut aussi par son intensité et sa durée devenir un véritable symptôme qui retentit sur les grandes fonctions organiques. Ce symptôme est capable à lui seul d'aggraver l'état du malade.

La douleur peut être traumatique ou non traumatique :

- Le traumatisme est un état créé par l'action d'un agent vulnérant sur le corps.
- Les douleurs non traumatiques sont constituées par les douleurs mécaniques qui se manifestent généralement à la suite d'une activité physique et les douleurs inflammatoires qui se manifestent par des œdèmes et des renflements.
- Il existe d'autres sensations qui ne sont pas des douleurs mais qui se manifestent par des fourmillements et des picotements. Ce sont des disesthésies qui ont la même valeur sémiologique que la douleur classique.

Pour certains auteurs comme **CHARPENTIER**, la douleur n'est pas seulement une sensation, c'est une perception à laquelle répond un comportement spécial des individus. La douleur se manifeste de différentes manières qui sont les suivantes :

- **Les manifestations cliniques** : troubles trophiques, œdèmes ;
- **Les manifestations végétatives** : vasoconstriction, tachycardie, modification de la pression artérielle, sudation ;
- **Les manifestations motrices** : retraites, sursaut, fuite ;
- **Les manifestations psychiques** : lorsque la douleur devient souffrance, la vie psychique et affective des individus peut être complètement perturbée.

II. Le rôle de la douleur

Fondamentalement, la douleur a un rôle de signal d'alarme utile. Elle met en alerte l'individu et l'invite à remédier à une situation dangereuse pour son intégrité physique. Ce rôle est retrouvé dans l'ensemble du monde animal : un stimulus désagréable entraînera une réaction de défense. Chez l'homme, la douleur a la même fonction en cas de douleur aiguë. Toutefois, on observe chez l'homme de nombreuses formes de douleur depuis la simple alerte suite à une lésion aiguë à une souffrance chronique révélatrice d'une pathologie évolutive ou au contraire sans cause évidente...

III. Les différents types de douleur

Les douleurs peuvent se manifester tout au long du parcours de la maladie, y compris à la fin du traitement (douleurs séquellaires). La Figure 04 détaille leur provenance, les divers mécanismes physiologiques et leur type de manifestations.

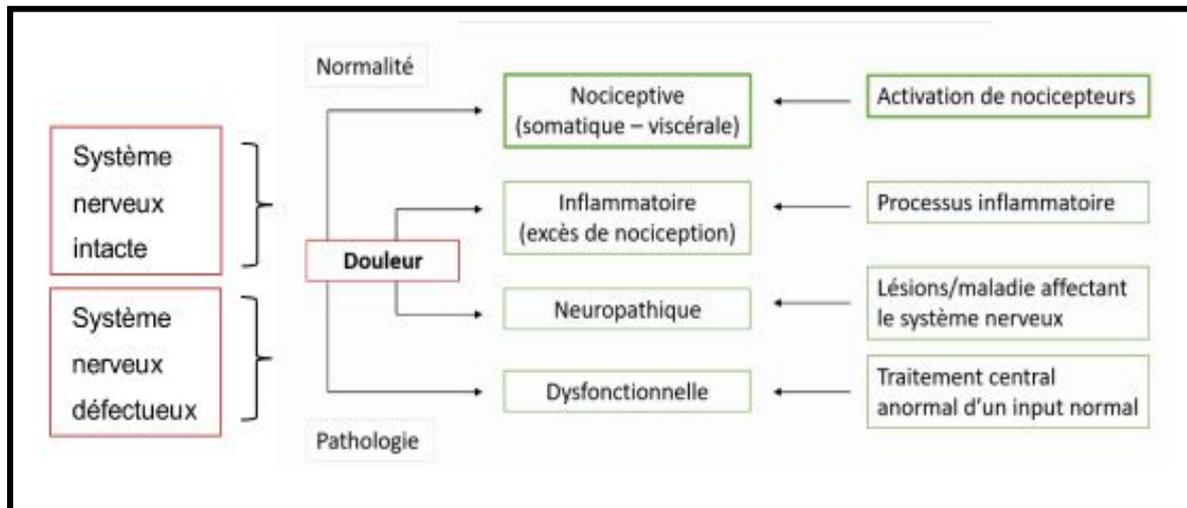


Figure 04 : Classification des douleurs inspirée de Loeser JD (Pain 2008)

III.1 Les douleurs neuropathiques (ou Neurogène)

Elles sont dues à des erreurs d'interprétation du système nerveux. Dans ce cas sans aucune stimulation, l'individu perçoit une douleur (douleur spontanée) ou bien le sujet perçoit une douleur après stimulation légère qui normalement n'en aurait pas provoqué. Elles peuvent provenir aussi des lésions du système nerveux central du fait que le cortex n'exerce plus de contrôle inhibiteur : l'exemple en est le syndrome thalamique de **DEJERINE ROUSSY** qui résiste aux antalgiques. Elles peuvent résulter également de lésions du système nerveux périphérique : polynévrite alcoolique, zona, douleur des personnes amputées d'un membre.

III.2 Les douleurs psychogènes (Idiopathiques)

Elles sont ressenties en cas de désorganisation du fonctionnement mental qui provoque des déviations de la perception du corps à la sensation douloureuse. Cette désorganisation même dépend normalement des dispositions psychologiques du sujet, de son niveau de vigilance (une tâche physique absorbante une activité intellectuelle importante relègue la

Master Biochimie Appliquée

douleur au second plan alors qu'une nuit d'insomnie en augmente la perception). La douleur dépend d'autre part de la situation relationnelle de l'individu, du moment où elle est perçue. Mais la véritable douleur psychogène dite encore hallucination est sans objet, donc elle ne peut pas être traitée par les antalgiques.

Par exemple les douleurs des déprimés qui peuvent être de type anxieux ou hystérique ne répondront qu'au traitement de la dépression.

III.3 Les douleurs psychologiques

Elles sont dues à une hyperstimulation des affluences nociceptives

- soit par des stimulations mécaniques des terminaisons sensibles, (exemples : les douleurs osseuses = périoste ; les douleurs viscérales dues à des distorsions) ;
- soit par les stimulations chimiques, exemple : la douleur de l'ischémie qui provoque une acidose tissulaire, la douleur de l'ulcère, la douleur de l'inflammation qui libère des substances algogènes intrinsèques (**bradykinine, l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines, les ions potassium, hydrogène et l'oxyde nitrique**)

III.4 Douleurs aiguës (symptômes) et les douleurs chroniques (syndromes): le

tableau ci-dessous récapitule des différences entre les deux types de douleurs

Tableau I : Caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques

	Douleur Aigue	Douleur Chronique
Durée	< 3mois	> 3mois ou 6mois
Mécanismes générateurs	Unifactoriel	Plurifactoriel (lésion persistante, environnement Familial, professionnel et médical
Comportements	Réactionnel	Renforce par environnement Familial, professionnel et médical
Fonction biologique	Signal d'alarme (utile)	Inutile, devastatrice
Composante affective	Stresse, anxiété	Dépression (fatigue, insomnie, humeur dépressive, perte des intérêts)
Thérapeutique	Classique	Pluridisciplinaire (psychologie, social, etc.)

IV Evaluation de la douleur

La mesure de la douleur se fait de deux manières qui sont l'auto évaluation et l'évaluation externe.

IV.1 Auto-évaluation : elle se fait :

- Soit à l'aide d'une règle graduée de 0 à 100 ; c'est l'évaluation numérique ;
- Soit par l'échelle verbale analogique (EVA) ;
- Soit par l'évaluation verbale simple : en posant des questions au patient à partir desquels on peut savoir si la douleur est absente, faible, modérée ou intense (EVS).

IV.2 Evaluation externe

L'appréciation de la douleur se fait par un observateur extérieur du comportement douloureux du patient. Elle comprend trois niveaux qui sont :

- **niveau I**, le patient est calme sans expression verbale ou comportementale de la douleur ;
- **niveau II**, le patient exprime sa douleur verbalement ou comportementalement;
- **niveau III**, il y'a une manifestation externe de la douleur (agitations, cris, pleurs, prostrations, replis sur soi même).

V. Transmission du message douloureux

A partir du site d'une lésion, naît un message nerveux (dit **nociceptif**, du latin « *nocere* : nuire») qui est véhiculé le long des nerfs périphériques jusqu'au cerveau où il devient réellement douleur. Il est modulé tout au long de son cheminement par différents systèmes qui peuvent en augmenter ou en diminuer l'intensité.

Un traumatisme localisé, comme par exemple une brûlure à la main, provoque l'excitation de récepteurs particuliers. Ces terminaisons nerveuses susceptibles de signaler la douleur se trouvent dans tous les tissus : la peau, mais aussi les viscères et les muscles. Le message est alors transmis par des fibres nerveuses jusqu'à la moelle épinière. Il existe plusieurs systèmes de transmission périphérique. Des fibres de différents diamètres sont capables de transmettre plusieurs types de messages à des vitesses différentes :

- Les fibres les plus grosses, qui conduisent l'information rapidement, informent de la présence d'une douleur localisée.
- Les fibres plus fines, qui conduisent plus lentement, vont être à l'origine d'une sensation de douleur plus diffuse.

De la moelle épinière, le message arrive ensuite au cerveau où il devient réellement douleur, c'est-à-dire une sensation localisée dans le corps et désagréable. Différentes réactions motrices vont accompagner la transmission du message douloureux : par exemple, retirer sa main de la source de chaleur.

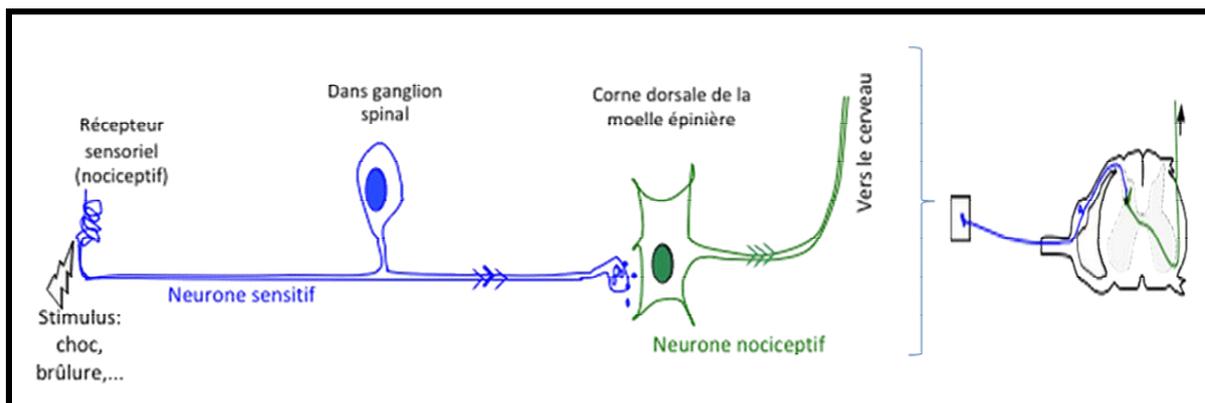


Figure 05 : Physiologie de la douleur

Le message douloureux va ensuite atteindre différentes structures du cerveau. Il remonte par différentes voies vers le thalamus et le cortex. De nombreuses structures cérébrales participent au décodage de la douleur. C'est au niveau de ces structures supérieures que s'élabore la perception qui permet de décoder la localisation et la nature de la douleur : brûlure, piqûre, crampe. Certaines zones sont plus impliquées dans la mise en mémoire de la perception en établissant une comparaison avec les expériences passées (processus d'apprentissage). D'autres zones semblent plus impliquées dans les aspects émotionnels de la douleur et organisent les comportements pour faire face à la douleur.

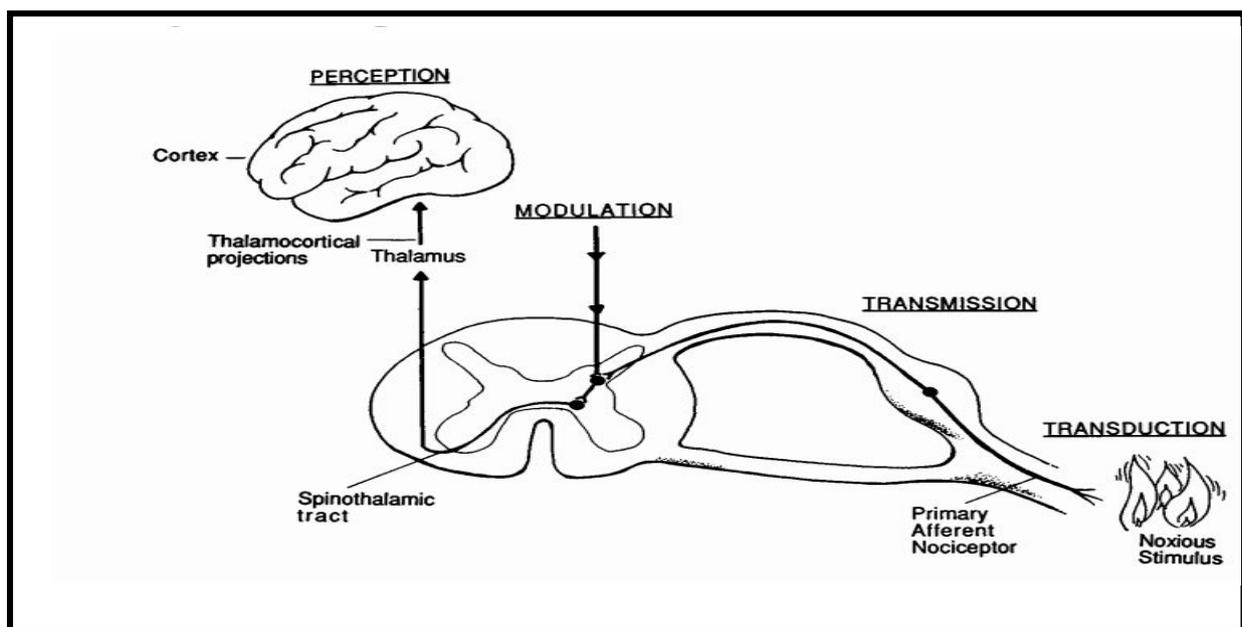


Figure 06 : Transmission du message douloureux

Le message « douloureux » est modulé tout au long de son cheminement par des systèmes régulateurs : au niveau de la moelle épinière, il existe un filtre modulateur de très grande importance appelé la « **porte** ». Il a été décrit sous le nom de théorie du « **Gate control** », par Patrick Wall et Ronald Melzack en 1965.

Le message « douloureux » transite par cette porte qui peut être plus ou moins ouverte : le débit du message douloureux peut donc être augmenté, réduit ou même totalement interrompu. Plus la porte est ouverte, plus le message douloureux est perçu comme intense.

Cette théorie a permis de comprendre les effets de certaines réactions face à la douleur, comme par exemple mettre de l'eau fraîche sur une brûlure, qui peut effectivement soulager une douleur en provoquant la fermeture de la porte.

Dans le système nerveux, différents mécanismes régulent l'intensité de la douleur.

VI. La diversité des contrôles

L'organisme dispose de différents recours pour réguler la douleur. Depuis 1975, on sait qu'il sécrète ses propres substances anti-douleur. Ce sont des morphines naturelles appelées **endomorphines** ou **endorphines**. Ces dernières inhibent la douleur, c'est-à-dire qu'elles la bloquent en fermant la « porte ». Cela a bien sûr d'importantes conséquences thérapeutiques : on peut en effet agir sur la « porte » pour la fermer partiellement ou complètement.

La théorie de la « porte » a aussi permis de comprendre que la douleur apparaît en cas d'un déséquilibre entre le système inhibiteur et le système exciteur :

- un coup de marteau, une entorse ou bien une piqûre provoquent une surcharge du système exciteur
- le dérèglement du système inhibiteur peut également rompre l'équilibre

Cette défaillance a permis d'expliquer certaines douleurs après une lésion nerveuse ou l'amputation d'un membre (douleurs fantômes).

VII. Approche pharmacologique : « la classification OMS »

Nous avons plusieurs ressources disponibles pour la prise en charge des douleurs présentées en fonction de l'intensité obtenue par les échelles d'auto-évaluation.

L'algorithme d'analgésie qui nous vient à l'esprit en premier lieu, abordé à de nombreuses reprises, est celui de l'OMS, développé par un groupe d'experts en 1986 et composé de trois paliers. Celles-ci éditées en 1996 concernent initialement les douleurs d'origines cancéreuses et nociceptives. Les douleurs d'origine neuropathique font appel à d'autres thérapeutiques qui seront développées dans un autre chapitre (antidépresseur et antiépileptique). L'échelle de l'OMS à trois niveaux représente une méthode efficace et simple pour assurer une prise en charge médicamenteuse de la douleur. Son format d'approche par palier progressif est corrélé

Master Biochimie Appliquée

à une approche pharmacologique par classe médicamenteuse en fonction de l'intensité de la douleur ;

- **Le palier 1** est relatif aux patients avec une douleur faible; le traitement se fait avec des analgésiques non opioïdes qui peuvent être combinés avec des molécules adjuvantes si nécessaire. Il est représenté par le paracétamol et les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- **le palier 2** est consacré aux patients ayant une douleur modérée, le traitement se fait avec des opioïdes dits « faibles »,
- **le palier 3** sera recommandé pour les douleurs modérées à sévères, le traitement inclut des opioïdes dits « forts ».

Pour ces deux derniers paliers, les opioïdes peuvent être combinés avec des analgésiques non opioïdes. Des agents adjuvants, dénommés co-analgésiques également, peuvent être prescrits à chacun des paliers.

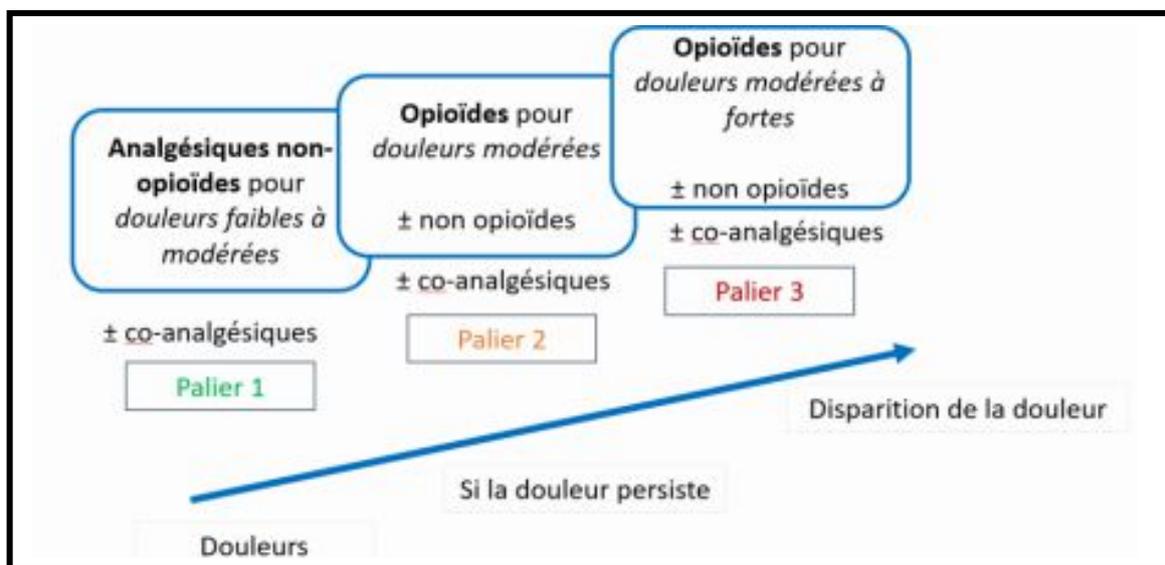


Figure 07 : Paliers de l'OMS modifiés (image adaptée de Krakowski *et al.*)

VIII. Les principes de prescriptions

La stratégie développée par l'OMS représentée à la Figure 5 est complétée par 5 principes de prescriptions

- Premièrement, l'administration par voie orale est la voie de premier choix permettant aux patients de maintenir leur autonomie. Une alternative à la voie orale devra être considérée face à des vomissements sévères, une occlusion intestinale, une malabsorption ou une dysphagie mais également en présence d'une douleur urgente à contrôler. Dans ce cas, la voie intraveineuse ou sous-cutanée est recommandée. La voie IV est privilégiée lorsqu'une action rapide de la molécule est recherchée.

La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse, elle est non envisageable chez des patients présentant un risque accru de saignement (thrombopénie induite par les chimiothérapies) et n'apporte pas d'avantage pharmacologique. La voie rectale pourrait être considérée si la voie orale n'est pas possible mais pour une durée limitée. En pratique, elle est contre-indiquée chez le patient oncologique afin d'éviter une translocation bactérienne.

- Deuxièmement, une administration à intervalle régulier est préconisée selon la pharmacocinétique du médicament. Le but étant de soulager le patient de façon continue et ainsi prévenir la réapparition de la douleur. Après initiation du traitement, l'opioïde sera titré et réajusté régulièrement (chaque 24h) selon la réponse du patient. Des entre-doses à libération immédiate permettent de couvrir les douleurs paroxystiques. Ces dernières peuvent par exemple, être prise en charge par des formulations transmuqueuses. Ce n'est que lorsque le patient ne consomme pas plus de quatre entre-doses/24h que l'on peut considérer que la prescription d'antidouleurs est suffisante. Lorsque le traitement est stabilisé, une formulation à libération prolongée (LP) peut être envisagée.
- Troisièmement, le choix du traitement médicamenteux se réfère à l'algorithme proposé par l'OMS (3 paliers) et dépendra de l'intensité douloureuse.
- Cinquièmement, la fréquence d'administration du médicament est fixée selon les paramètres PK/PD de la
- molécule prescrite. Le prescripteur sera soucieux du traitement mis en place et effectuera une titration si l'antalgie est insuffisante. Il s'agit d'augmenter par palier de 20-30% la dose quotidienne de l'opioïde toutes les 12 à 24 h ou sur la base des réserves utilisées

jusqu'à obtention d'une antalgie satisfaisante. Les doses prescrites en réserve (entre-doses) seront ajustées de manière similaire.

IX. La pharmacothérapie : en pratique

La pharmacothérapie associée à l'algorithme de l'OMS (1997) est présentée en Figure 6. Pour les prescripteurs, le choix des molécules est guidé selon l'intensité de la douleur des patients classifiée par palier sur ce schéma.

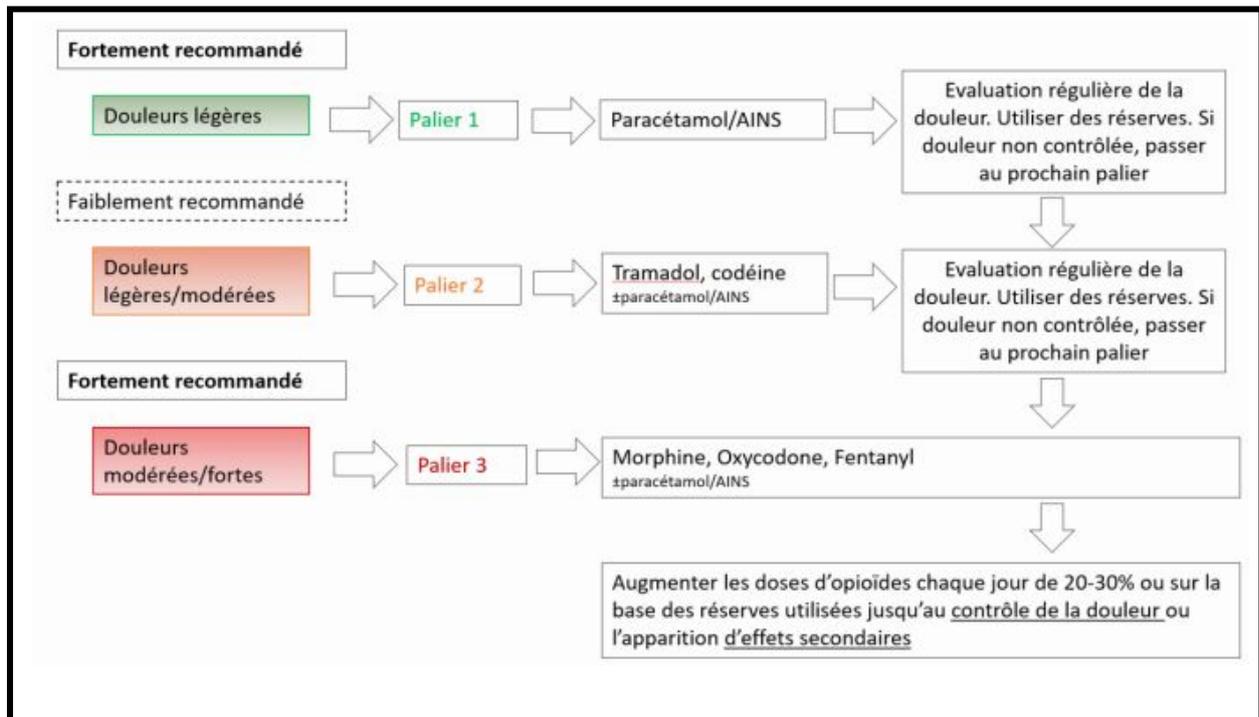


Figure 08 : Algorithme du traitement de la douleur cancéreuse

IX.1 Les antalgiques non opioïdes

Les antalgiques non morphiniques regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques des douleurs dont le mécanisme d'action est indépendant des récepteurs opioïdes. « Le **néfopam** », voire « le **paracétamol** », mis à part, leur site d'action principal se situe au sein du foyer algogène d'où leur ancienne dénomination « **d'antalgiques périphériques** ». Ils sont classés en trois groupes selon leur profil pharmacodynamique : les **antalgiques pur** (Floctafénine et Néfopam), les **antalgiques antipyrétiques** (Paracétamol) et les **antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires** (Aspirine et AINS).

IX.1.a). Les antalgiques purs : représentés par deux molécules notamment

- **La floctafénine** (IDARAC®)

Cette molécule de la famille des fénines existe sous forme de comprimés à 200 mg. Elle a pour principal inconvénient le risque allergique, celui-ci ayant abouti au retrait de toutes les molécules de la même famille (glafénine). Ce risque allergique interdit les prises itératives qui favorisent la sensibilisation.

- **Le néfopam** (ACUPAN®)

Il a un mécanisme d'action mal connu. Il inhibe la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. Il présente des effets anticholinergiques indépendants de l'antalgie. Il n'existe que par voie injectable (20mg/2ml ; IM, IV). Il a un catabolisme hépatique à élimination rénale. Son effet antalgique est de 4 à 5 heures.

IX.1.b). Les antalgiques antipyrétiques

- **Le paracétamol**

Le mécanisme de son action antalgique n'est pas encore élucidé mais plusieurs arguments plaident pour l'existence d'un site d'action central. Les caractéristiques essentielles de la pharmacocinétique du paracétamol sont les suivantes :

- Bonne disponibilité par voie orale (70 à 90 %)
- Faible liaison aux protéines plasmatiques (10 %), ce qui exclut les risques d'interaction liés à cette propriété
- Excrétion rénale importante (90 %)
- Temps de demi-vie plasmatique d'environ 2-3 heures
- Métabolisme hépatique.

Les concentrations maximales sont atteintes environ 90 minutes après administration orale, voire moins pour les formes effervescentes. La durée d'action est d'environ 4 heures. La tolérance est excellente.

La posologie habituelle est de 3 grammes par jour (cf AMM), pouvant être majorée à 4 grammes par jour (1g par prise, une prise toutes les 6 heures). La dose maximale admise par l'OMS est de 6 g par jour.

Le paracétamol par voie intraveineuse (PERFALGAN®) peut être utilisé lorsque la voie orale est impraticable. Il peut avoir une toxicité hépatique en cas de surdosage ce qui justifie une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique. Les effets indésirables sont rares, les plus fréquents sont des manifestations cutanées de type allergique, rash avec érythème, urticaire et/ou prurit.

Le paracétamol est disponible sous de nombreuses formes orales ou rectales dosées de 80 mg à 1000 mg.

IX.1.c). Les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires (Aspirine, AINS)

L'effet antalgique des AINS résulte pour l'essentiel de leur action anti-inflammatoire via l'inhibition de deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX1 et COX2). A dose équianalgésique, ils ne diffèrent entre eux que par leur pharmacocinétique.

L'action sélective sur la COX2 des nouveaux AINS comme célécoxib, parecoxib, faisait espérer une diminution du risque de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux. Cependant le suivi de pharmacovigilance de Celecoxib et Rofecoxib a fait apparaître un nombre de notifications de perforations, ulcères et saignements digestifs. Ces complications digestives graves sont observées le plus souvent chez des patients d'âge supérieur à 70 ans, avec antécédents digestifs, et en cas d'associations à l'aspirine ou autre anti-agrégant ou un anticoagulant.

Les Coxibs ont fait l'actualité en 2005 suite à la publication de 3 essais cliniques démontrant la majoration du risque cardiovasculaire chez les patients traités au long cours.

Les AINS possèdent 4 propriétés pharmacologiques dont l'expression dépend des doses utilisées et des produits :

- Anti-inflammatoire
- Antalgique

- Antipyrétique
- Antiagrégant plaquettaire (plus marqué avec l'aspirine)

L'aspirine, au contraire des autres AINS, est un inhibiteur irréversible des isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase, ce qui lui confère une durée d'inhibition plus prolongée et participe au fait qu'elle soit plus anti-agrégante plaquettaire que les autres AINS.

La pharmacocinétique peut avoir des spécificités individuelles, mais certaines généralités peuvent être retenues :

- absorption digestive compatible avec une administration orale
- métabolisme hépatique
- liaison protéique importante d'où le risque d'interactions médicamenteuses
- excrétion rénale

Les effets indésirables sont communs à tous les AINS. Il peut s'agir d'effets considérés comme mineurs (dyspepsie, palpitations, nausées et vomissements, anorexie, constipation, épigastralgies, etc...) ou d'effets sévères (perforation, ulcère, saignement, syndrome de Lyell, etc).

Les pyrazolés (BUTAZOLIDINE®) sont contre-indiqués en cancérologie en raison de leur toxicité médullaire potentielle. Une hépatopathie et une insuffisance rénale peuvent apparaître à tout moment et surtout lors de traitements prolongés. La prudence s'impose chez les personnes à risques et notamment chez les personnes âgées et/ou polymédicamentées. Des règles de prescriptions simples sont à respecter :

- Limiter les durées des prescriptions
- Ne pas associer les AINS entre eux
- Récuser les associations dangereuses (antiagrégants, anticoagulants)
- Respecter les précautions d'emploi en particulier chez les personnes âgées.

AINS commercialisés comme antalgiques

Plusieurs AINS sont commercialisés comme antalgique et antipyrétique : des spécialités d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg (ADVIL®, NUROFEN®, ...), le kétoprofène 25 mg (TOPREC®), le fénoprofène (NALGESIC®), le naproxène sodique 220mg (ALEVE®). Leur caractéristique commune est une restriction des doses unitaires et quotidiennes qui en principe les rend peu actif sur la composante oedémateuse de l'inflammation alors qu'ils sont efficaces sur la douleur (et la fièvre).

L'utilisation des AINS est recommandée dans le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses (SOR 2002).

IX.2 Les antalgiques opioïdes

L'organisme dispose de différents mécanismes de contrôle des messages douloureux. Un de ces mécanismes fait appel aux opioïdes endogènes : les enképhalines, les endorphines, les dynorphines, qui sont les ligands naturels des récepteurs opioïdes. Les opioïdes exogènes se fixent sur ces mêmes récepteurs et miment l'action des médiateurs endogènes.

Le pavot, *Papaver Somniferum* est utilisé depuis l'Antiquité pour soulager la douleur. L'opium en a été extrait; son activité analgésique est essentiellement due à l'un de ses alcaloïdes constitutifs, la morphine. De nombreuses substances ont été synthétisées chimiquement et ressemblent, soit par leur structure soit par leur activité, à la morphine; on les regroupe sous le terme d'opiacés (ou opioïdes). La morphine est le métabolite actif de plusieurs substances : l'héroïne, la codéine, la pholcodine, la codéthylène.

IX.2.a). Les récepteurs opioïdes

Plusieurs types de récepteurs aux opiacés ont été identifiés : récepteurs mu (μ), kappa (κ), delta codés par les gènes MOR, KOR et DOR respectivement. Chaque opiacé présente un profil d'affinité spécifique vis-à-vis de ces récepteurs, chaque catégorie de ces récepteurs a une distribution qui lui est propre. A chaque type de récepteur sont reliés un type d'effet et des voies de transduction propres.

Ces trois récepteurs lient les peptides opioïdes endogènes avec une faible sélectivité. Le clonage de ces récepteurs a permis de déterminer que ces récepteurs appartiennent à la

famille des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques (GPCR) de type Gi/Go. Ces récepteurs présentent entre eux une forte homologie de séquence protéique. Les études structure/fonction sur ces récepteurs clonés, ou recombinants, ont également permis de déterminer l'affinité des ligands opiacés pour chacun des trois récepteurs.

Par la suite, la connaissance des gènes codant pour ces récepteurs a permis de générer des souris génétiquement déficientes ou souris knock-out pour chacun des trois récepteurs mu, delta et kappa. Dans ces souris où le récepteur mu est absent, tous les effets de la morphine, analgésie, récompense, dépendance physique, dépression respiratoire, ralentissement du tractus digestif et immunosuppression sont abolis (Kieffer and Gavériaux-Ruff, 2002). Les études de pharmacologie sur ces animaux ont donc montré que la cible moléculaire majoritaire de la morphine est le récepteur mu codé par le gène MOR : en activant le récepteur mu codé par ce gène MOR, la morphine produit ses effets analgésiques et toxicomanogènes, ainsi que ses effets secondaires tels que la dépression respiratoire et le ralentissement du tractus digestif. Ces résultats montrent que tous les effets de la morphine sont médiés par une seule entité au niveau moléculaire, donc que l'on ne peut pas dissocier les effets anti-douleur des autres effets en ciblant encore plus le récepteur mu au niveau pharmacologique (Kieffer and Gavériaux-Ruff, 2002). Ces résultats suggèrent également la nécessité de rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de la douleur chez les patients où la morphine n'est pas assez efficace.

L'activation des trois récepteurs aux opiacés, mu, delta ou kappa conduit à l'antinociception, et le deuxième type de récepteur, le récepteur delta, est évalué actuellement comme cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la douleur. Les ligands les plus utilisés jusqu'à présent pour activer ce récepteur sont des ligands peptidiques tels que le DPDPE ou la deltorphine. L'utilisation des souris knock-out a montré de manière nouvelle que les effets antalgiques de ces peptides étaient médiés par le récepteur delta mais aussi le récepteur mu et que l'effet récompensant de la deltorphine était médié par le récepteur mu. Globalement, ces études montrent une participation essentielle du récepteur mu dans les effets de ces agonistes qualifiés jusqu'alors de sélectifs du récepteur delta. Ceci indique également la nécessité d'utiliser des composés plus sélectifs de ce récepteur delta pour étudier le rôle du récepteur delta, et l'intérêt de cette approche knock-out pour évaluer la sélectivité *in vivo* des ligands opiacés.

Des études récentes montrent que le récepteur delta joue un rôle important dans le contrôle de la douleur neuropathique (Nadal *et al.* 2006) et inflammatoire (nos résultats non publiés), ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle pour le traitement des douleurs chroniques. Récemment de nouvelles activités de ce récepteur ont été mises en évidence. De manière intéressante, l'étude des souris knockout et l'utilisation de l'agoniste alcaloïde SNC80 montrent que l'activation du récepteur delta diminue l'anxiété (Filliol *et al.* 2000 ; Perrine *et al.* 2006) et la dépression (Filliol *et al.* 2000 ; Jutkiewicz *et al.* 2006). Dans les études cliniques, la douleur chronique induit souvent la dépression. Cette altération de l'état émotionnel par la douleur chronique ferait intervenir le récepteur delta (Narita *et al.* 2006). De plus, nous avons montré très récemment que le récepteur delta est impliqué dans l'action des antidépresseurs sur la douleur neuropathique (Benbouzid *et al.* 2007). Ce récepteur aux opioïdes delta est donc évalué actuellement pour son rôle dans les composantes nociceptives et émotionnelles de la douleur. D'autres récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) sont également à l'étude pour leur application en douleur chronique (Ahmad et Dray, 2004).

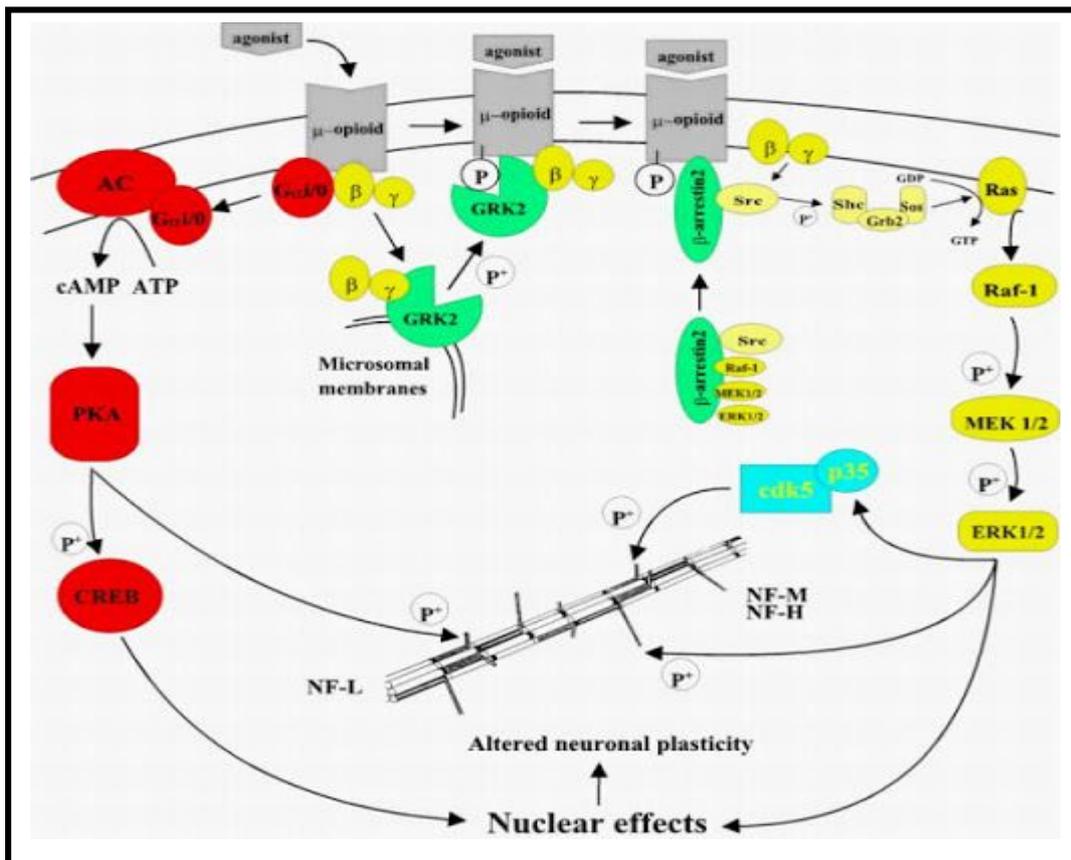


Figure 09 : Les récepteurs opioïdes

Les opioïdes sont classés en trois catégories en fonction de leurs actions sur les récepteurs :

- **Les agonistes purs ou complet** : stimule les 3 sous-types de récepteurs (ex : morphine), ils activent surtout les récepteurs médullaires et supramédullaires « **mu** », de façon totale, et n'ont pas d'effet plafond,
- **Les agonistes partiels** : effet moins important que pour l'agoniste complet
- **Les agonistes antagonistes (Buprénorphine)** n'activent les récepteurs « **mu** » que de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs « **kappa** ». Ce caractère agoniste partiel limite leur efficacité, d'où leur effet plafond, et contre indique leur co-administration avec les agonistes purs, ce d'autant que la buprénorphine a une très forte affinité pour les récepteurs « **mu** ». La Nalbuphine active les récepteurs **kappa** et antagonise les récepteurs **mu**, ce qui explique qu'ils diminuent l'effet des agonistes purs donnés simultanément. Leur efficacité antalgique est également plafonnée parce qu'ils activent de façon partielle les récepteurs **kappa**.
- **Les antagonistes complets (Naloxone)**: antagonisent les effets sur tous les sous-types de récepteurs

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS-inscription sur liste I) et les opioïdes dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS- inscription sur la liste des prescriptions spéciales sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites sur la liste I).

Certains principes sont à connaître et à appliquer :

- Privilégier la voie orale
- Les prises médicamenteuses se font à intervalle régulier
- La prescription est personnalisée

IX.2.b. Les opioïdes faibles agonistes

Tableau II: les antalgiques opioïdes des niveaux 2 selon l'OMS

Les antalgiques opioïdes de niveau 2 OMS disponibles						
DCI	Forme galénique	BioD	T max	T 1/2	Élimination	Intervalle d'administration (heures)
Codeine phosphate	Cp ou suppo de 10 à 60 mg	réduit e	1h	3h	Urinaire (80%) Fécale (20%)	4h
Dihydrocodéine LP	Cp à 60 mg	réduit e	1h30-2h	4h	urinaire	12h
Dextropropoxyphène (toujours en association)	Gélule de 27 à 30 mg Suppo à 60 mg	70%	1-5h moy :2 h	6-12h	urinaire	4h
Tramadol (existe en association)	Cp ou gélule à 37,5 mg à 50 mg ou solution injectable à 100 mg	70-90 %	2h	5-7h	Urinaire (95%) Fécale (5%)	4h
Tramadol LP	Cp ou gélule de 100 à 200 mg	70-90 %	5h	6h	Urinaire (95%) Fécale (5%)	12h ou 24h

DCI : dénomination commune internationale ; BioD : biodisponibilité par voie orale ; Tmax : délai pour obtenir le pic plasmatique ; T1/2 : temps de demi-vie d'élimination.

- **Codéine et hydrocodéine** : la codéine est métabolisée par le foie, ces propriétés antalgiques sont liées à sa biotransformation en morphine (10 %) par oxydation enzymatique. Chez 10 % des malades, cette enzyme est absente ce qui peut expliquer 12h ou 24h l'inefficacité du produit dans certains cas. Son addition avec le paracétamol entraîne un effet antalgique accru. La dihydrocodéine (DICODIN®LP) est aussi métabolisée par le foie. Un comprimé à 60 mg serait équivalent à 120 mg de codéine.
- **Dextropropoxyphène** : il n'est commercialisé que sous forme associée à du paracétamol. Il est métabolisé par le foie et son métabolite principal est le norpropoxyphène. Celui-ci possède une demi-vie d'élimination plus longue que le dextropropoxyphène d'où un risque d'accumulation. Il est aussi à l'origine d'effets secondaires : tremblements, convulsions. Chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique, le dextropropoxyphène peut

entraîner une sédation importante et des troubles cardiaques. Il existe un risque d'hypoglycémie notamment chez les patients diabétiques, les sujets très âgés ou insuffisants rénaux. Il est recommandé de ne pas l'utiliser en association avec la carbamazépine.

- **Tramadol** : son effet antalgique est dû à une activité opioïde agoniste mu préférentielle, associé à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Ce mécanisme est impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale avec un intérêt potentiel dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Il existe un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique majoré si on l'associe avec certains anti-dépresseurs. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : nausées, vomissements, somnolence, céphalées, hypersudation, constipation. La posologie maximale par voie orale est de 400 mg par jour et de 600 mg par voie injectable (disponible seulement en milieu hospitalier).

IX.2.c. Les opioïdes agonistes partiels

- **La buprenorphine** est prescrite comme antalgique sous le nom de TEMGESIC® (glossette à 0,2 mg ; ampoule à 0,3 mg). La voie sublinguale évite l'important effet de premier passage hépatique et permet une pharmacocinétique proche de la voie parentérale. Le délai d'action de la voie sublinguale est de 15 à 60 mn, la durée d'antalgie est en moyenne de 8 heures. Elle est métabolisée par le foie en métabolites inactifs et éliminée par voie fécale (2/3) et urinaire (1/3). Il existe un effet antalgique plafond au-delà de 1mg par voie sublinguale et 0,6 mg par voie IM. Son effet analgésique n'augmente pas si on dépasse ces posologies. Si le risque de dépression respiratoire est faible mais en cas de dépression grave l'antagonisme par la naloxone est très difficile à obtenir. Son utilisation chez des patients présentant une dépendance aux opiacés peut entraîner un syndrome de sevrage. Il faut attendre un délai de 4h pour son utilisation après arrêt de la morphine, et 8H après la dernière prise de buprénorphine pour introduire de la morphine. Ses effets indésirables sont de type opiacé avec peu d'effet hémodynamique.

IX.2.d. Les opioïdes agonistes-antagonistes

Chez les patients non traités par la morphine ils agissent comme des agonistes antalgiques, s'ils sont associés à de la morphine, ils agissent comme des antagonistes. Leur association avec un morphinomimétique est donc contre-indiquée.

- **Nalbuphine (NALBUPHINE®)** : elle ne modifie pas les paramètres hémodynamiques ou cardiaques. Elle n'existe que sous forme injectable (sous-cutanée, IM, IV). Les effets secondaires les plus gênants sont : nausées, vomissements, somnolence et vertiges.

IX.2.e. Les opioïdes forts

- **La morphine orale** : La morphine reste la substance de référence dans la famille des morphiniques. Elle représente 10 % des alcaloïdes de l'opium. On peut résumer les activités pharmacologiques de la morphine comme suit :

- Effet antalgique
- Effet psychodysléptique (état de bien être, euphorie, hallucination)
- Effet respiratoire (dépression, bradypnée)
- Effet vomitif (par stimulation de l'area postrema, plancher du IVème ventricule)
- effet sur la musculature lisse (myosis, constipation, dysurie, rétention urinaire)
- effet cardio-vasculaire (hypotension orthostatique)
- effet sur le système immunitaire (action immuno-modulatrice)

- ✓ **Action de la morphine**: elle passe par l'activation des récepteurs mu au niveau médullaire et supramédullaire ; sa biodisponibilité orale est de 20 à 40 %. La fixation aux protéines plasmatiques est de 30-35 %. Elle est métabolisée au niveau hépatique par glucurono- conjugaison en dérivé 3 glucurono-conjugué (M3G) et un dérivé 6 (M6G). La M3G est quantitativement majoritaire et inactive, la M6G est un puissant antalgique avec une demi-vie plasmatique longue. La morphine est peu liposoluble, elle diffuse assez difficilement à travers la barrière hémato-méningée. Son élimination est urinaire.

Le malade doit être prévenu de la survenue d'effets indésirables notamment les plus fréquents : somnolence, nausées, constipation. Sauf la constipation qu'il faudra systématiquement prévenir par des règles hygiéno-diététiques et des laxatifs, les autres

effets indésirables s'atténuent ou disparaissent au bout de quelques jours. Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique et non de surdosage.

- ✓ **Arrêt de la morphine** : elle doit se faire de façon progressive pour éviter un syndrome de sevrage. La diminution de posologie doit être au maximum de 1/3 de la dose précédente chaque jour, au mieux chaque semaine en cas de traitement prolongé.
- **L'oxycodone** : après absorption orale son premier passage hépatique est faible, il a donc une biodisponibilité de 60 à 87%. Il est métabolisé au niveau hépatique en plusieurs métabolites dont un (oxymorphone) est un puissant antalgique. Son élimination est rénale. Son AMM est : douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine chez l'adulte de plus de 18 ans. Il est commercialisé à ce jour sous quatre formes :
 - Suppositoire (EUBINE®) dosé à 20 mg
 - Forme à libération prolongée (OXYCONTIN®)
 - Forme à libération immédiate (OXYNORM®)
 - Forme injectable à usage hospitalier (OXYNORM® INJECTABLE), prescription limitée à 28 jours.
- **La pethidine (PETHIDINE RENAUDIN®)** : utilisable seulement en injectable (100 mg/2ml). Elle a très peu d'intérêt dans la prise en charge des douleurs. Elle aurait un avantage par son action antispasmodique lors des carcinoses péritonéales. Sa prescription est limitée à 7 jours.

Tableau III: Des principaux opioïdes et durée maximale de prescription

Spécialités concernées	Formes	Durée maximale
Morphine injectable (chlorhydrate de morphine) ampoules de : 10-20-50-100-200-400-500 mg	Ampoules injectables	7 J avec système actif de perfusion : 28J
Morphine buvable (sulfate de morphine) - ampoules : 10-20 mg - Morphine sirop : 5mg/ml - ORAMORPH® : Flacon compte goutte : 20 mg/1 ml_Unidose : 10-30-100 mg/5ml		
Morphine orale cp ou gél (sulfate de morphine) ACTISKENAN® gél : 5-10-20-30 mg SEVREDOL®cp sécable : 10-20 mg		
MOSCONTIN® cp : 10-30-60-100-200 mg SKENAN LP® gél : 10-30-60-100-200mg	LP/12h	
KAPANOL® gél : 20-50-100 mg	LP/24h	
OXYNORM® INJECTABLE (chlorhydrate d'oxycodone) ampoule de : 20 mg	Ampoules injectables	
OXYCONTIN® cp : 5-10-20-40-80 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	LP/12h	
OXYNORM® gél : 5-10-20 mg (chlorhydrate d'oxycodone)		
SOPHIDONE® gél : 4-8-16-24 mg (chlorhydrate d'hydromorphone)	LP/12H	
Fentanyl transdermique DUROGESIC® MATRIFEN® FENTANYL RATIOPHARM® 12-25-50-75-100 µg/h (fentanyl)	Patch transdermique /72H	Prescription 28J Délivrance fractionnée 14J
fentanyl ACTIQ® : 200-400-600-800-1200-1600 µg Citrate de fentanyl ABSTRAL® : 100-200-300-400-600-800 µg	comprimés	Prescription 28J Délivrance fractionnée 7j

Les médicaments du SNA

I. Introduction

Le système nerveux végétatif ou autonome contrôle le « monde intérieur » en association avec le système endocrinien. Son activité est indépendante du contrôle volontaire et fonctionne de façon autonome. Il accorde les fonctions des organes internes aux besoins de l'organisme. Le contrôle par voie nerveuse permet une adaptation très rapide tandis que le système endocrinien règle l'état des fonctions à long terme. Pratiquement, il contrôle :

- La contraction/relaxation des muscles lisses (vaisseaux et viscères)
- Les sécrétions exocrines (endocrines)
- L'activité cardiaque
- Le métabolisme énergétique
- Le système immunitaire

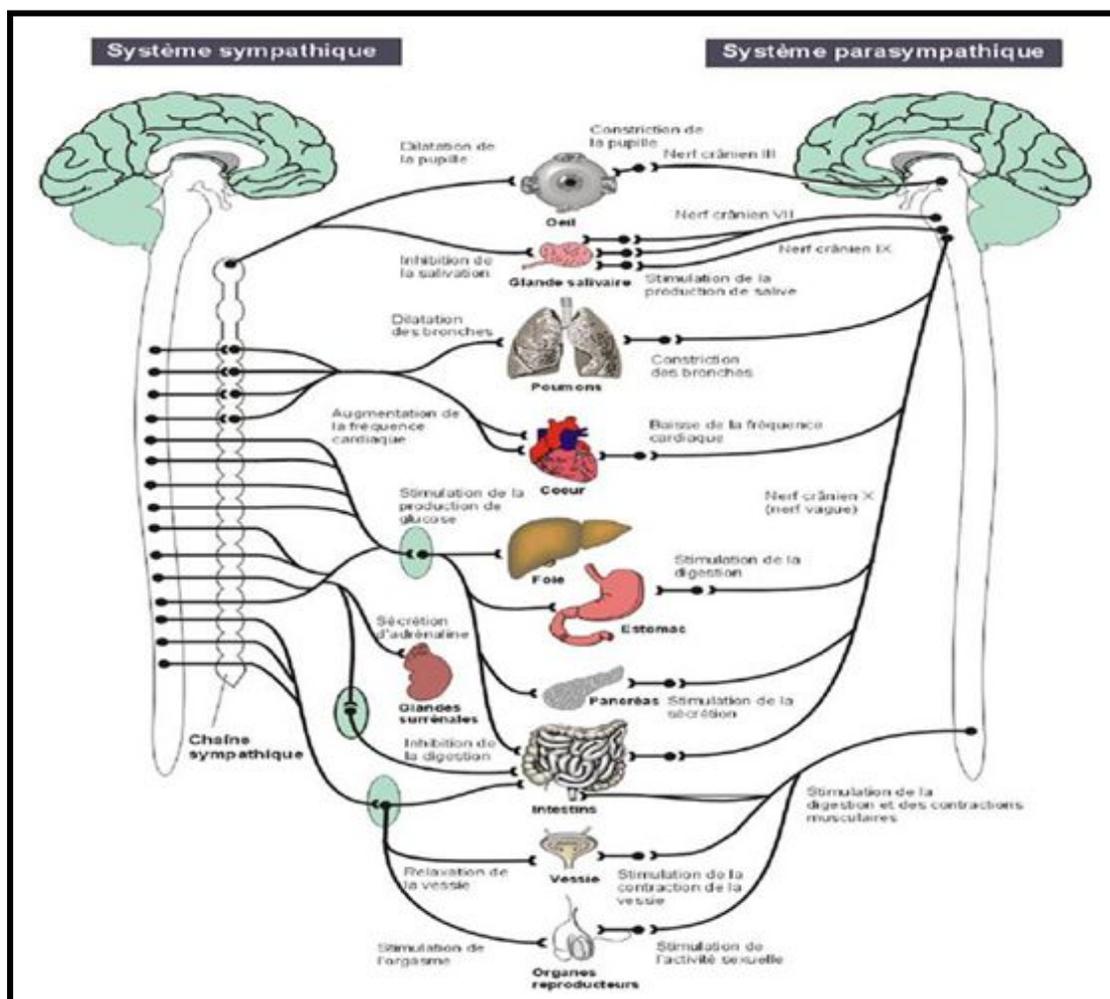


Figure 10: Organisation anatomico-fonctionnelle des voies sympathiques et parasympathiques

Il s'oppose au système nerveux somatique, composante du système nerveux périphérique associée au contrôle volontaire des mouvements du corps dans son environnement extérieur.

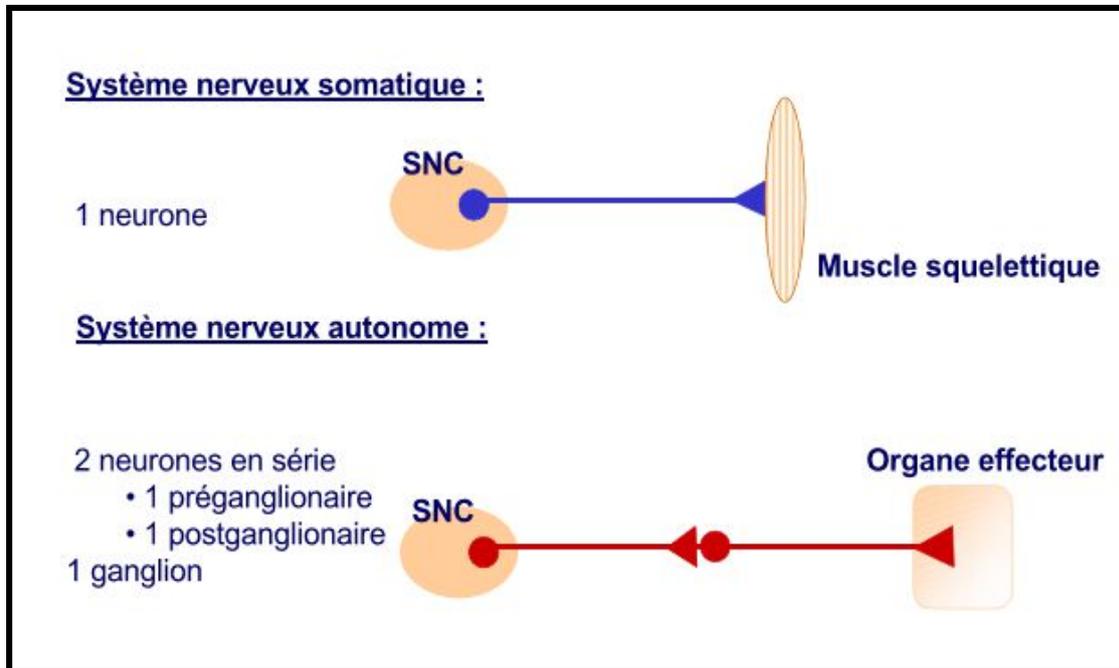


Figure 11 : La différence entre le système nerveux autonome et somatique

Le système nerveux autonome peut servir de cible pour des médicaments dans le traitement de maladies dont l'étiologie n'est pas forcément connue.

- *Exemple* : Le traitement de l'hypertension artérielle, dont on ne connaît précisément pas la ou les causes, il existe plusieurs classes de médicaments dont la cible est le système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome a trois grandes composantes :

- **Le système orthosympathique**(abrégé en système **sympathique**) : qui utilise la noradrénaline comme neurotransmetteur dans toutes les synapses, sauf dans les relais ganglionnaires où le neurotransmetteur est l'acétylcholine.
- **Le système parasympathique** : fonctionne avec l'acétylcholine comme neuromédiateur tout au long de la chaîne de neurones qui le constitue.

- **Les glandes surrénales** : en particulier leurs parties médullaires, sont assimilées à un élément du système nerveux autonome parce qu'elles sont elles-mêmes innervées par des neurones sympathiques et parce qu'elles secrètent de l'adrénaline et un peu de noradrénaline. Sa capacité de sécréter de la noradrénaline lui fait présenter une analogie avec le système orthosympathique.

REMARQUE: Lorsqu'un organe reçoit une double innervation, orthosympathique et parasympathique, ces deux influences sont généralement opposées : l'une est stimulante, l'autre est inhibitrice. Le fonctionnement physiologique de tels organes est le fruit d'une balance entre ces deux systèmes. Toute altération de cette balance donne lieu à des pathologies.

II. Les principales voies nerveuses périphériques

Les principales voies nerveuses périphériques sont schématisées ci dessous

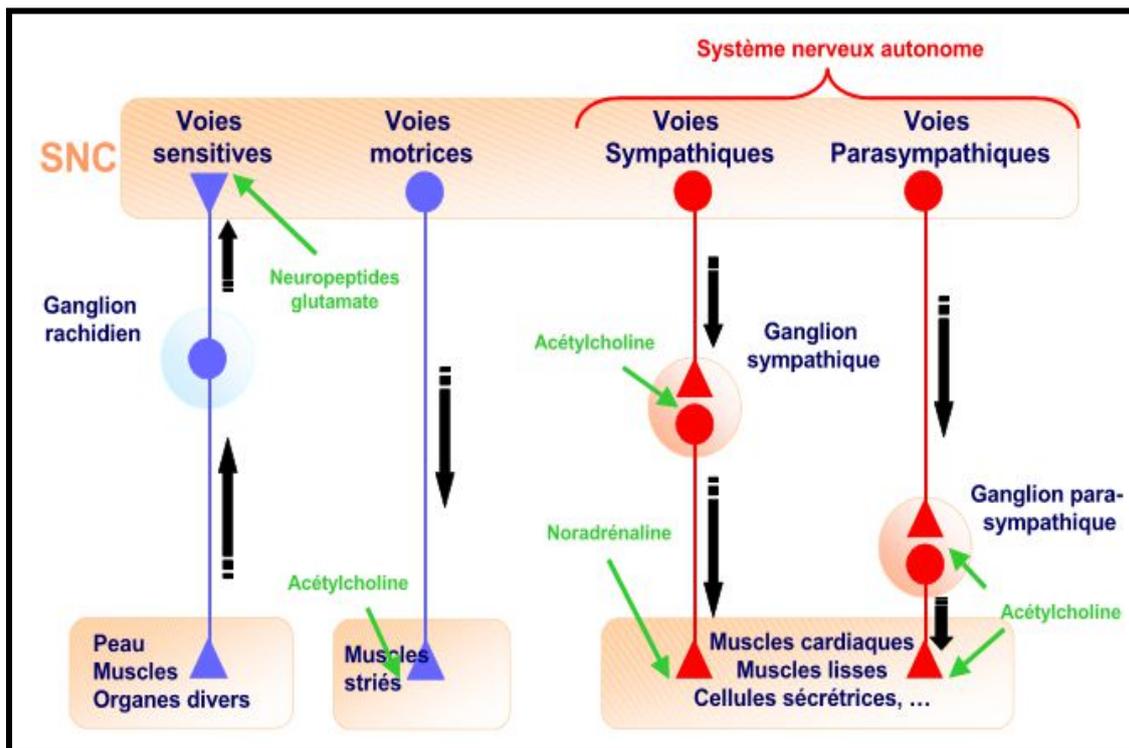


Figure 12: Les principales voies nerveuses périphériques

III. Le système (ortho)-sympathique

Les voies nerveuses (ortho)-sympathiques sont composées de deux neurones successifs :

- **Un neurone cholinergique** dont le corps cellulaire se situe dans la corne antérieure de la moelle épinière lombaire et thoracique
- **un neurone adrénérgique** dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions sympathiques qui constituent les relais entre les deux neurones

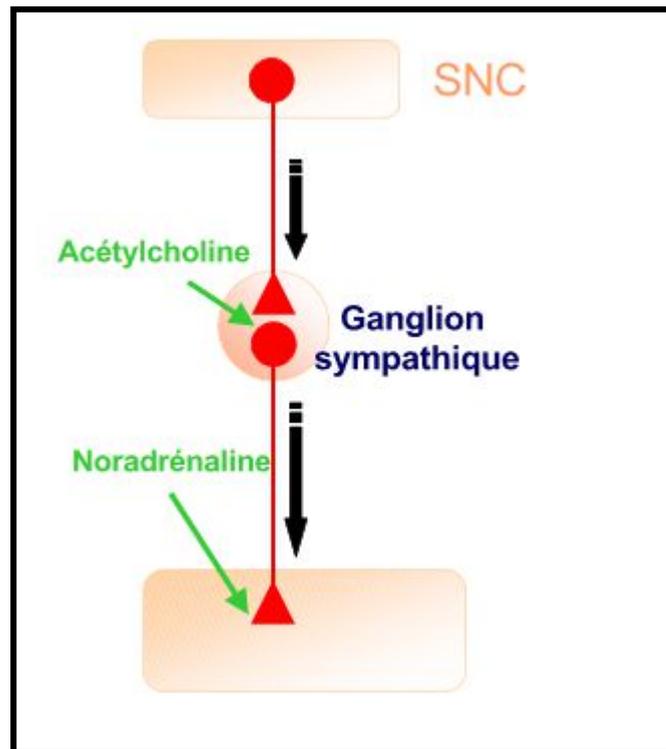


Figure 13 : Le système (ortho)-sympathique

IV. Le système parasympathique

Les voies nerveuses parasympathiques sont composées de deux neurones cholinergiques successifs :

- **Le premier neurone cholinergique** dont le corps cellulaire se situe dans le pont ou la moelle épinière (nerfs craniens (III, VII, IX, X); nerfs sacrés (racines S2, S3, S4))
- **Un second neurone cholinergique** dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions parasympathiques qui constituent les relais entre les deux neurones. Ces ganglions sont souvent inclus dans l'organe innervé, ce deuxième neurone est donc très court.

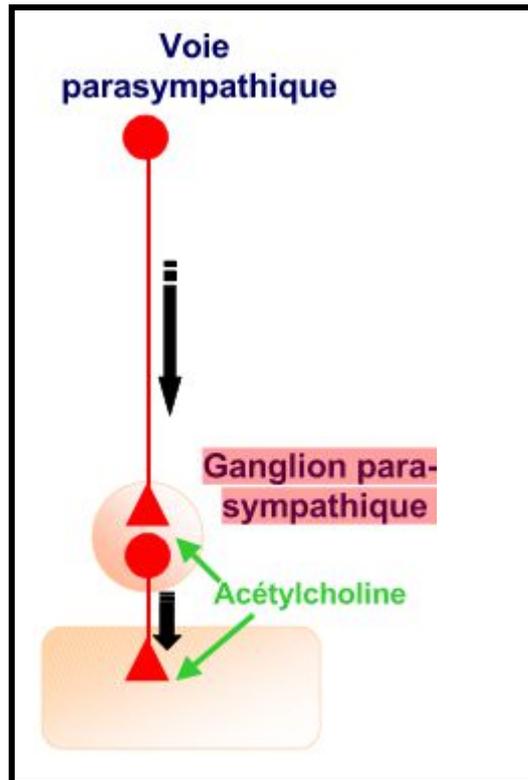


Figure 14 : Le système para-sympathique

V. Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs du SNA

V.1. Le système orthosympathique

Les substances qui miment les effets du système orthosympathique sont appelés **sympathomimétiques**. Ceux qui inhibent ou bloquent les effets de ce système sont appelés **sympatholytiques**.

Les récepteurs adrénergiques sont de deux types : α (α_1 et α_2) et β (β_1 , β_2 , et β_3). Le récepteur β_3 -adrénergique n'a pas encore d'application thérapeutique.

Il existe des médicaments **agonistes directs** (via récepteurs) et **indirects** (via neurotransmetteurs) des récepteurs α -adrénergiques, en revanche il n'existe que des agonistes directs des β -adrénergiques.

La noradrénaline, médiateur du système sympathique, est aux concentrations physiologiques un agoniste « **quasiment pur** » des récepteurs α -adrénergiques. Ce n'est qu'à très fortes doses que la noradrénaline peut activer des récepteurs β -adrénergiques. En revanche, **l'adrénaline** est un agoniste mixte des récepteurs α et β -adrénergiques.

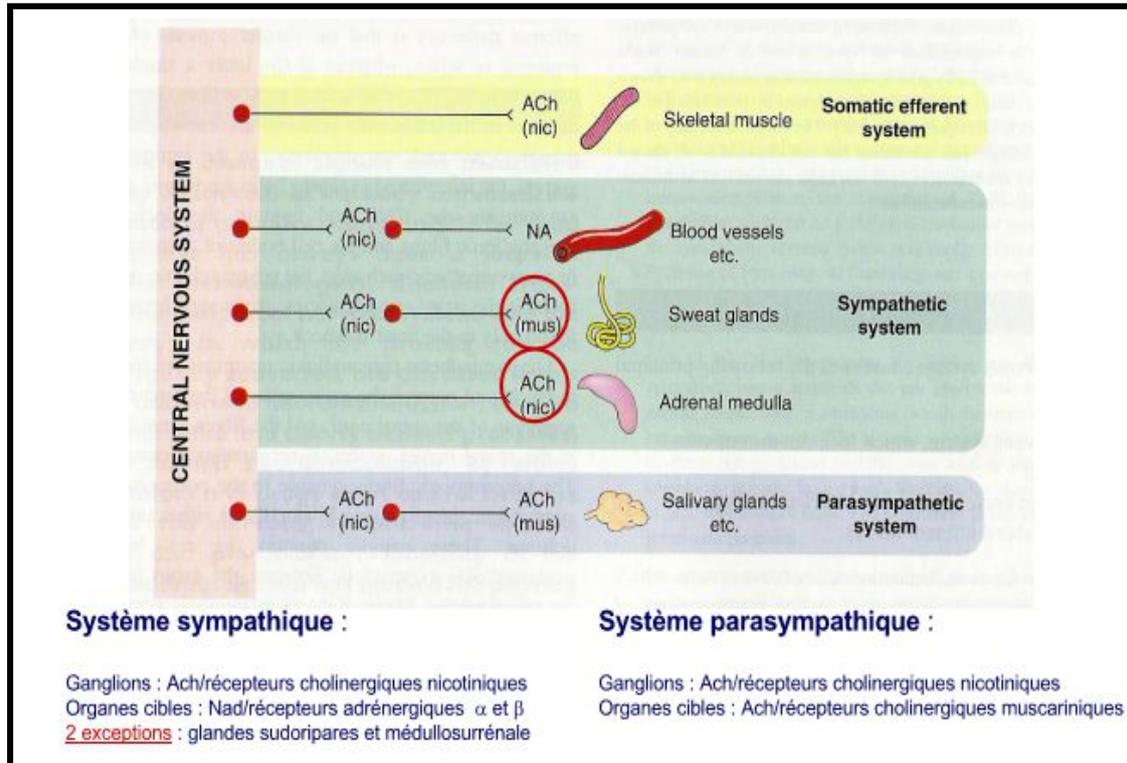


Figure 15: les neurotransmetteurs du SNP

V.2. Système para-sympathique

Les substances mimant les effets de la stimulation du système parasympathique sont appelées médicaments **parasympathomimétiques** ou **acétylcholinomimétiques**, souvent abrégés en **cholinomimétiques**. Les substances qui inhibent ou bloquent les effets du système parasympathique sont appelées médicaments **parasympatholytiques** ou **cholinolytiques**.

Parmi les médicaments cholinomimétiques, on dispose de deux groupes de substances :

- **Celles à action directe**, c'est-à-dire qui se lient aux récepteurs de l'acétylcholine et les activent ;
- **Celles à action indirecte**, c'est-à-dire qui augmentent les concentrations d'acétylcholine au niveau de ses récepteurs, ceci par inhibition de l'acétylcholine-estérase.

On distingue deux types de récepteurs de l'acétylcholine : les **récepteurs muscariniques** et les **récepteurs nicotiniques**, Qui sont distribués dans le système nerveux central. En périphérie, les récepteurs ganglionnaires sont nicotiniques et les récepteurs des jonctions neuro-effectrices sont muscariniques.

- Un récepteur muscarinique lie l'acétylcholine libérée dans le milieu extracellulaire. Cette liaison entraîne soit une inhibition de l'adénylatecyclase, ce qui diminue la concentration intracellulaire en AMP cyclique, soit une activation de la phospholipase C (PLC), provoquant une augmentation de la concentration intracellulaire de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3). Ces deux seconds messagers activent ou inhibent plusieurs voies métaboliques, qui peuvent activer des canaux ioniques et influencer le potentiel de membrane. EX: Dans les poumons, ce mécanisme sous le contrôle du système parasympathique provoque une bronchoconstriction qui peut être à l'origine de crise d'asthme.

- La fixation de l'agoniste sur ce récepteur active, la protéine G qui lui est couplée. Celle-ci hydrolyse du GTP en GDP, cela provoque un deuxième changement de conformation, cette fois au niveau du canal ionique associé au complexe récepteur-protéine G en question. Ce canal devient perméable à l'ion potassium. Du K⁺ peut donc sortir du compartiment post-synaptique, créant ainsi le courant ionique nécessaire à la propagation du signal. Ce récepteur est dit « à message unique » car il ne fait intervenir que la protéine G comme intermédiaire. Il est impliqué dans la voie de transmission rapide : l'effet est obtenu 30 à 100 ms après fixation du récepteur. Il tient son nom de son agoniste, la muscarine

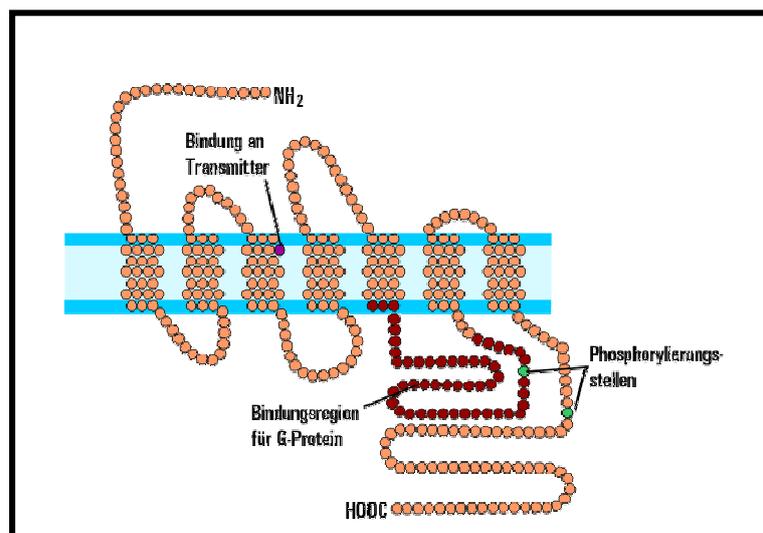
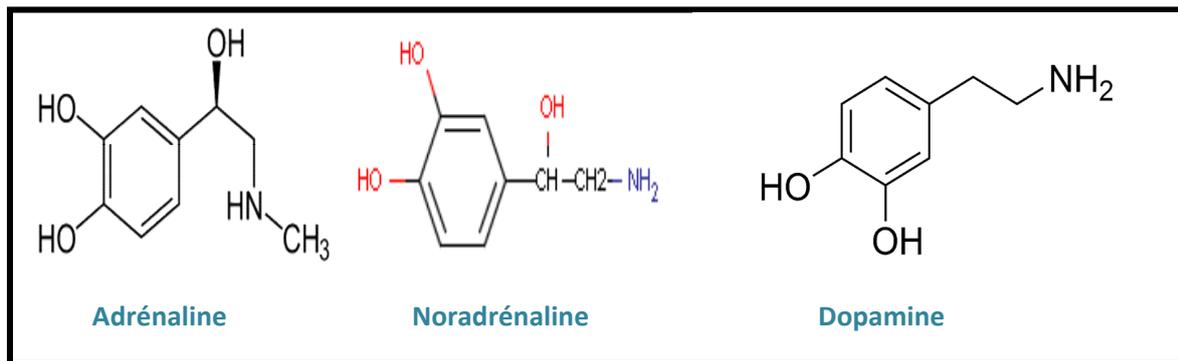


Figure 16 : Organisation membranaire du récepteur muscarinique

VI. Les médicaments sympathomimétiques



Ils stimulent le système sympathique. Ils copient l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline. On peut utiliser directement l'adrénaline en cas d'urgence. Ces substances naturellement trouvées dans l'organisme peuvent aussi être utilisées en tant que médicament.

Elles sont appelées les catécholamines naturelles. Elles ont une structure commune : ce sont des amines, catéchol → car ont pour origine le catechu (acacia). Elles ont un noyau catéchol (orthodiphénol) et une chaîne latérale à 2C portant une fonction amine qui peut être substituée ou non.

- **L'adrénaline** : présence d'une fonction hydroxyle sur le premier carbone. La fonction amine est substituée par un méthyle. Elle est aussi appelée « Epinéphrine »
- **La noradrénaline** : le vrai neuromédiateur libéré par les terminaisons du système sympathique suite à sa stimulation ; la seule différence structurale avec l'adrénaline est la non substitution par un méthyle.
- **La dopamine** : elle a une action plus modeste sur la stimulation sympathique. Elle est retrouvée aussi au niveau cérébral et agit sur les récepteurs dopaminergiques spécifiques. Elle a des effets modestes au niveau périphérique mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

Au sens des définitions indiquées ci-dessus, l'adrénaline et la noradrénaline sont 2 agonistes endogènes (physiologiques) des récepteurs adrénergiques. Les principales actions résultant de la stimulation des récepteurs adrénergiques figurent dans le tableau ci-dessous. Les effets listés dans ce tableau peuvent être reproduits par la stimulation du système orthosympathique ou par l'administration d'un excès d'adrénaline (récepteurs α et β) ou de noradrénaline ou de substances mimant les effets de ces médiateurs.

✓ **Pharmacocinétique**

L'adrénaline est détruite par le suc gastrique. Elle est métabolisée dans le foie (conjugaison et oxydation). Elle est éliminée par voie urinaire surtout sous forme métabolisée

Tableau III: Effet de la fixation d'adrénaline sur les récepteurs adrénergiques

<u>ORGANES</u>	<u>REponses</u>	<u>NATURE DU RECEPTEUR</u>
Muscles piloérecteurs	Contraction (horripilation)	α
Muscles iridodilatateur	Contraction (mydriase)	α
Tractus gastro-intestinal	Relaxation	α et β_1
Utérus	Contraction Relaxation	α β_2
Vaisseaux	Constriction Dilatation	α β_2
Vaisseaux coronaires	Constriction Dilatation	α β_1 et β_2
Cœur	Tachycardie Augmentation de la force contractile	β_1
Bronches	Relaxation	β_2
Uretere	Contraction Dilatation	α β
Insuline	Sécrétion Diminution de la sécrétion	β α
Glycogénolyse	Hyperglycémie Hyperlactacidémie	α (hépatique) β_1 (musculaire) et α
Lipolyse	Augmentation des acides gras non estérifiés et du glycérol	β_1
Rénine	Libération	β

VII. Utilisation thérapeutique des sympathomimétiques directs : Adrénaline

VII.1. Effet sur la pression artérielle: dépendent de la dose.

✓ **Aux doses fortes**, elle augmente rapidement la pression artérielle. C'est la conséquence de la combinaison de 3 mécanismes :

- Augmentation de la force contractile cardiaque (conséquence de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques cardiaques) ;
- Augmentation de la fréquence cardiaque (idem) ;
- Une vasoconstriction très puissante et généralisée résultant de la stimulation des récepteurs α -adrénergiques vasculaires qui masque les effets de stimulation des récepteurs β 2-adrénergiques vasculaires, c'est d'abord une hypertension que l'on observe qui peut être suivie d'une baisse secondaire de la pression artérielle en-dessous du niveau initial, due au fait que l'effet de l'activation des récepteurs β 2-adrénergiques a une cinétique plus longue que l'effet vasoconstricteur associé à l'activation des récepteurs α -adrénergiques.

REMARQUE : Ont dit que L'adrénaline est l'hormone qui prépare à l'effort musculaire

- ✓ **A doses faibles**, en revanche, c'est l'effet de stimulation des récepteurs β 2-adrénergiques vasculaires qui est prépondérante, il y a relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires et la pression artérielle diminue. Cette vasodilatation intéresse principalement les vaisseaux des muscles squelettiques.
- ✓ **Aux doses intermédiaires**, on note une augmentation de la pression artérielle systolique par augmentation du débit cardiaque et une diminution de la pression artérielle diastolique et en conséquence la pression artérielle moyenne reste pratiquement inchangée. A ces doses, la fréquence cardiaque a tendance à augmenter (activation des récepteurs β 1-adrénergiques cardiaques).

VII.2. Actions sur le cœur :

- l'activation des récepteurs β 1-adrénergiques cardiaques. L'adrénaline a un effet chronotrope (la fréquence cardiaque), inotrope (la contractilité myocardique), bathmotrope (l'excitabilité cardiaque) positif.
- Elle augmente le débit cardiaque, le travail cardiaque et la consommation d'oxygène du myocarde. Cet effet est potentialisé par certains médicaments anesthésiques généraux.

VII.3. Actions sur les muscles lisses non vasculaires :

- l'adrénaline dilate les bronches par action sur des récepteurs β 2-adrénergiques (bronchodilatateur).
- D'une façon générale, elle relâche le tractus gastro-intestinal (idem).

- Elle est très utéro-relaxante en fin de grossesse et pendant l'accouchement : effet tocolytique (récepteurs β_2 -adrénergiques).

VII.4 Effets métaboliques :

- elle augmente la glycémie par stimulation de la glycolyse hépatique, diminution de l'insulino- sécrétion pancréatique et inhibition de l'utilisation périphérique du glucose.
- Elle augmente la concentration des acides gras libres plasmatiques en activant une triglycéride-lipase « une action lipolytique ».

Les anti-inflammatoires

I. L'inflammation

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, responsable d'effets délétères, mais il s'agit là du prix que l'organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité

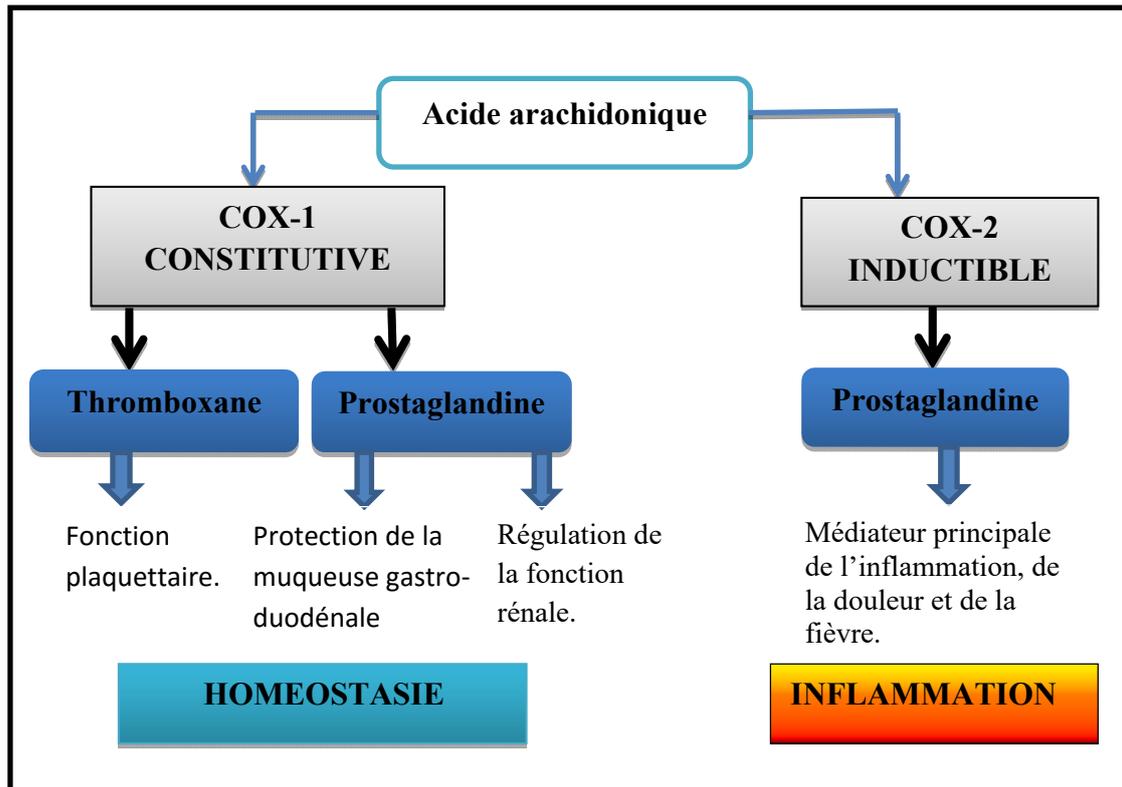
Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique...

L'inflammation commence par une réaction de « **reconnaissance** » faisant intervenir certaines cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément, facteur de Hageman...). A la phase de reconnaissance fait suite la mise en jeu séquentielle de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention est complexe et variable. Certains médiateurs, comme les prostaglandines et les cytokines, sont produites par différents types cellulaires, agissent sur plusieurs types cellulaires et contrôlent parfois leur propre production par régulation rétroactive. C'est dire la complexité des mécanismes de la réaction inflammatoire, empêchant la description d'un schéma d'ensemble et obligeant à une description analytique et individuelle des cellules et des médiateurs qui la composent.

Plusieurs voies sont impliquées dans le déclenchement de la réaction inflammatoire, notamment la voie de la cyclooxygénase « COX ».

Une inflammation se manifeste par 4 signes principaux à savoir : La rougeur, La chaleur, L'Œdème et La douleur et passe par 3 étapes principales :

- Phase vasculaire avec dilatation et perméabilisation des vaisseaux.
- Phase cellulaire marquée par un afflux de polynucléaires et macrophages, libération d'enzymes, de phagocytose et production de lymphokines.
- Phase de régénération et de cicatrisation correspondant à la synthèse du collagène par les fibroblastes.



Figur 17 : Actions respectives des cyclooxygénases 1 et 2

II. Diagnostique biologique d'une inflammation

L'inflammation possède généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatiques d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

- **La vitesse de sédimentation (VS)** : Examen simple et peu coûteux, la vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation. La sédimentation des globules rouges est dépendante des caractéristiques morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorise l'agrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation. La valeur normale de la VS est différente chez l'homme et chez la femme. Elle se modifie avec l'âge. Ainsi une VS est considérée comme normale chez des sujet seins si elle est:

- Inférieure à 15 mm à la première heure chez l'homme de moins de 50 ans, inférieure à 20 mm après 50 ans.
- Inférieure à 20 mm à la première heure chez la femme de moins de 50 ans, inférieure à 25 mm après 50 ans.

- **La protéine-C-réactive (CRP)** : La CRP est une protéine de la réaction inflammatoire à cinétique rapide. C'est une protéine hépatique dont la synthèse est sous le contrôle de l'IL-6 et qui connaît des variations de concentration très importantes. Sa demi-vie biologique est courte, de l'ordre de 8 à 12 heures. Au cours d'un syndrome inflammatoire aigu, la CRP augmente plus précocément que la VS. En fin d'inflammation, la CRP diminue plus rapidement que la VS. Ses variations possèdent moins d'inertie que celles de la VS.
- **La numération-formule sanguine (NFS)** : L'hémogramme peut s'accompagner de certaines anomalies au cours d'un syndrome inflammatoire notamment, l'hyperplaquettose, l'hyperleucocytose et l'anémie inflammatoire se voit au cours des inflammations prolongées.
- **L'électrophorèse des protéines sériques** : Il s'agit d'un examen simple qui donne un aperçu de l'état protéique d'un patient. La séparation électrophorétique des protéines plasmatiques donne 5 fractions, chacune d'entre elles contenant des protéines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation, ainsi une hypoalbuminémie, l'élévation de la fraction α_1 , l'augmentation isolée des β -globulines et l'hyper- γ -globulinémie présente lors des syndromes inflammatoires.

III. Principes des interventions thérapeutiques sur les mécanismes de l'inflammation

Les anti-inflammatoires appelés aussi antiphlogistiques, largement répandus et très utilisés en rhumatologie et en traumatologie, ainsi que dans les traitements anti-douleurs. Ils sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur la cause de l'inflammation.

De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre, et comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies. Le froid est un anti-inflammatoire naturel.

Il en existe deux types d'anti-inflammatoires : les anti-inflammatoires stéroïdiens qui sont des glucocorticoïdes « AIS », et les anti-inflammatoires non stéroïdiens « AINS ». Tous les anti-inflammatoires inhibent la synthèse des prostaglandines.

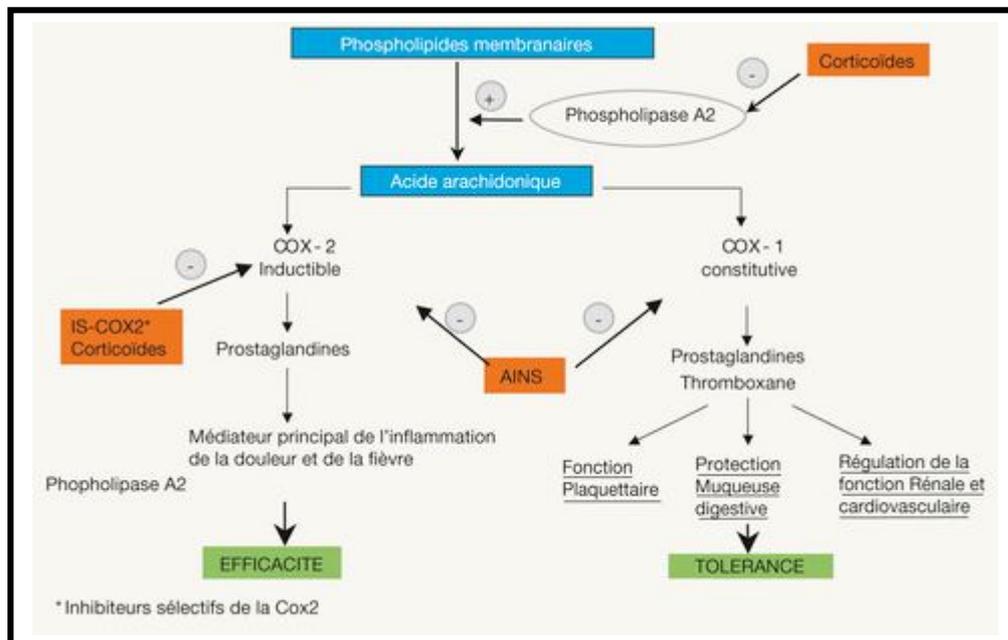


Figure 18 : effet des AINS sur la COX (Seignalet, 2004).

III.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS

L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a été démontrée et utilisée pour la première fois en 1948 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par R.S. Hench ce qui lui valut, avec le biochimiste de son hôpital, E.C. Kendall, le prix Nobel de médecine. La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle, permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

Le mode d'action des glucocorticoïdes commence à être bien décrit. Ils traversent librement les membranes cellulaires. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) existent dans le cytoplasme de la cellule sous forme de

complexe hétérooligomérique. Après fixation du glucocorticoïde, le complexe GlucoCorticoïderécepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Response Element), intervenant ainsi dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles. Le complexe GC-récepteur aux glucocorticoïdes agit également en inhibant l'action de certaines protéines nucléaires transactivatrices: NF-kB et AP-1 en particulier. C'est par ce dernier mécanisme que les GC inhiberaient la production de la phospholipase A2 et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires: IL-1, IL-6, IL-2, TNF α ou interféron- γ .

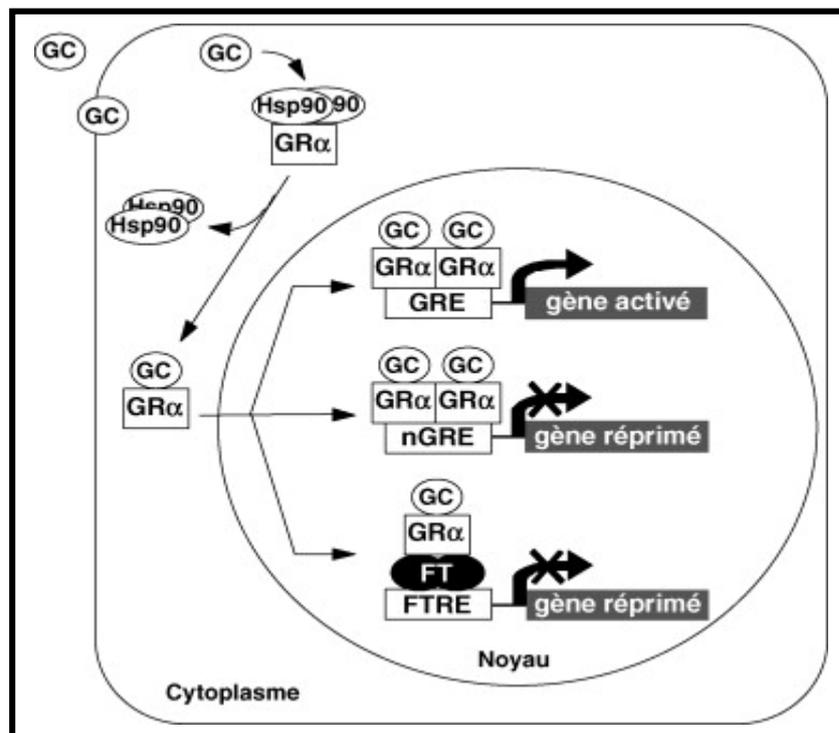


Figure 19 : Les glucocorticoïdes et leur récepteur

III.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'existence de substance anti-inflammatoire est connue de très longue date puisque c'est à la fin du premier siècle de notre ère qu'un médecin grec avait découvert les vertus antalgiques des feuilles de saule. C'est 1860 que l'acide salicylique était synthétisé et en 1875

utilisé pour la première fois dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. C'est en 1946 que sont découvertes les pouvoirs anti-inflammatoire de la phénylbutazone, celles de l'indométacine datant de 1963. Ces molécules ouvrent la voie de la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi dénommés de par leurs propriétés anti-inflammatoires sans avoir l'action des stéroïdes, à la différence des glucocorticoïdes.

Cette classe est très vaste, elle contient l'aspirine, l'ibuprofène et beaucoup d'autres molécules à caractère acide, utilisés par voie générale (orale, rectale ou injectable) ou par voie locale (crème, pommade, etc.). Les principales caractéristiques énumérées ici concernent les médicaments utilisés par voie générale.

III.2.a). Les sous classes des anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les AINS peuvent être classés en fonction de la nature chimique de leur molécule et/ou de leurs propriétés pharmacologiques. Cette classification est rappelée dans le tableau .

Tableau IV : Classification des AINS.

Molécules	Noms commerciaux
Salicylés : Acide acétylsalicylique ou aspirine et dérivés	<i>Aspirine, Aspégic, Salipran</i>
Pyrazolés : Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>
Indoles : Indométacine Sulindac	<i>Indocid Arthrocline</i>
Arylcarboxyles : Acide tiaprofénique Alminoprofène, Diclofénac Étodolac Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Naproxène	<i>Surgam, Minalfène, Voltarène Lodine, Cebutid Brufen, Nureflex, Advil, Profénid, Apranax, Naprosyne</i>
Oxicams : Méloxicam, Piroxicam, Ténoxicam	<i>Mobic, Feldène, Tilcotil</i>
Fénamates : Acide niflumique, Acide méfénamique	<i>Nifluril, Ponstyl</i>
Sulfonanilide : Nimésulide	<i>Nexen</i>
Inhibiteurs de la COX-2 : Célécoxib, Étoricoxib	<i>Celebrex, Arcoxia</i>

Bien qu'ils appartiennent tous à une classe pharmacologique commune, les AINS n'ont pas tous les mêmes indications, en fonction de leur rapport bénéfice/risque et des études ayant conduit à leur autorisation de mise sur le marché (c'est ainsi, par exemple, que le célécoxib ou Célébrex n'est pas indiqué dans les affections douloureuses et/ou inflammatoires

aiguës). De plus, il existe une sensibilité individuelle de chaque patient pour les différentes molécules. Il existe schématiquement quatre types d'AINS :

- **Phénylbutazone** (liste I) : du fait des risques toxiques, notamment médullaires (agranulocytose), réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires, pour une durée inférieure à 7 jours, et aux spondylarthropathies inflammatoires, après échec d'autres AINS réputés moins nocifs. Elle nécessite une surveillance particulière (hémogramme, fonction rénale, enzymes hépatiques). Ce produit n'a plus guère d'indications en pratique quotidienne ;
- **Autres AINS de la liste I** : généralement destinés à l'ensemble des affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, arthroses, tendinites, bursites, radiculalgies aiguës) ;
- **AINS de la liste II** : susceptibles d'être autorisés dans les indications précédentes et en traumatologie (entorses), ORL et stomatologie (sinusites, otites, douleurs dentaires), gynécologie (dysménorrhées primitives, ménorragies fonctionnelles), urologie (coliques néphrétiques) et dans les états fébriles. Cela concerne les dérivés arylcarboxyliques et la plupart des fénamates ;
- **AINS hors liste** : AINS faiblement dosés (la dose antalgique est généralement inférieure de moitié à la dose anti-inflammatoire), ne nécessitant pas d'ordonnance, utilisés dans le traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles, tels que l'ibuprofène 200mg (dose maximale : 1,2 g/j), le kétoprofène 25 mg (dose maximale : 75 mg/j) ou certaines spécialités d'aspirine (dose maximale : 3 g/j chez l'adulte et 2 g/j chez le sujet âgé). Ce sont généralement des produits de prescription médicale facultative.

- **Mode d'action et effets**

Les AINS agissent tous en inhibant une enzyme membranaire, la cyclo-oxygénase « COX ».

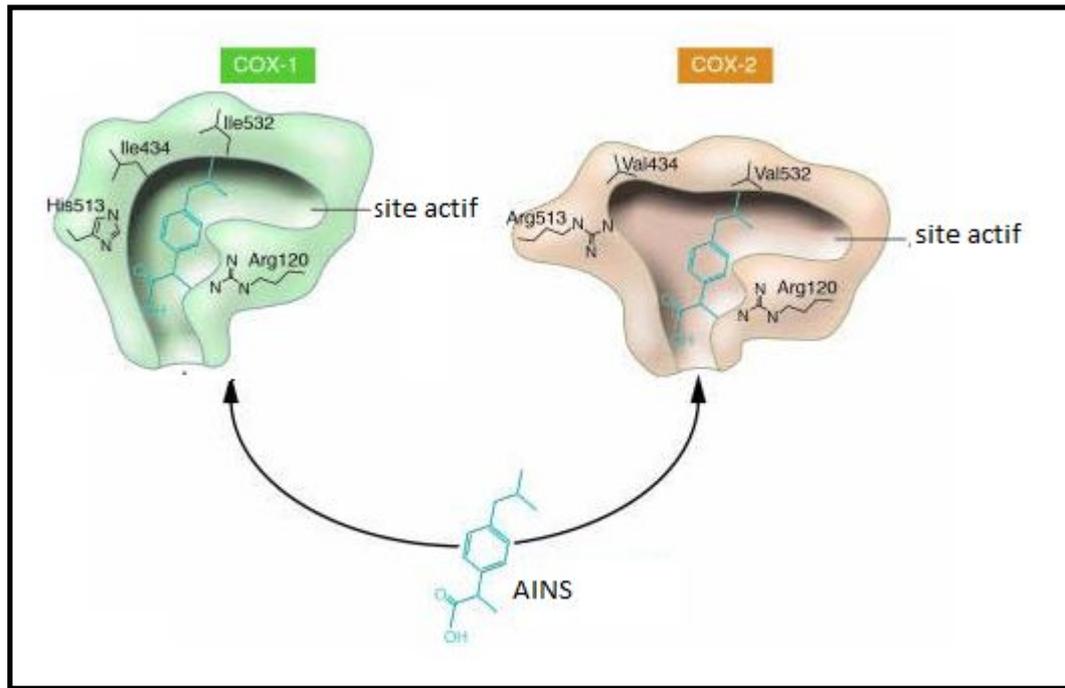


Figure 20 : Représentation de liaison établie entre un AINS avec le site actif des COX (Picot *et al.*,1994)

La COX est une protéine enzymatique qui intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- L'inflammation (rougeur, douleur, etc.) ;
- La fièvre ;
- L'agrégation des plaquettes sanguines (à faible dose seulement) ;
- La protection de la muqueuse de l'estomac.

L'inhibition de cette enzyme par les AINS est responsable d'une diminution de production des prostaglandines E2 et I2, médiateurs importants des phénomènes inflammatoires, et donc :

- baisse de l'inflammation
- baisse de la fièvre
- baisse de l'agrégation des plaquettes baisse de la protection de l'estomac

Comme effets pharmacologiques, elles sont dotées :

- d'action anti-inflammatoire
- d'action antipyrétique

et comme effets secondaires :

- Ils gênent l'agrégation plaquettaire et donc la coagulation du sang (on dit à tort qu'ils « fluidifient le sang »), ce qui peut prévenir la formation de caillots (thrombose), mais aggrave les hémorragies ;
- Ils peuvent provoquer des problèmes gastriques (ulcères) et rénaux ;

En 1990, l'équipe de Needleman montre l'existence de deux isoformes de cyclo-oxygénase : la COX-1, constitutive, et la COX-2, inductible sous l'action de certains mécanismes pro-inflammatoires

- COX-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux ;
- COX-2 est spécifique de l'inflammation et de la fièvre.

Moins de 10 ans plus tard apparaissaient les premiers anti-inflammatoires dits anti-COX-2 sélectifs ou « Coxibs, respectant la COX-1, réduisant les risques d'effets secondaires des AINS « classiques »

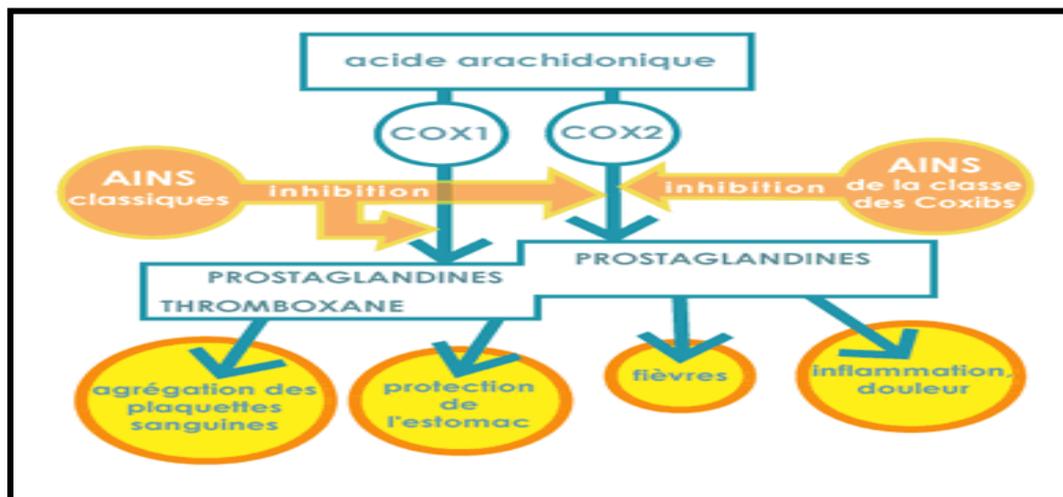


Figure 21 : interaction AINS- COX (Seignalet, 2004)

Les différentes prostaglandines (PGE₂, PGF₂, etc.) vont avoir des actions variables selon les tissus où elles sont synthétisées, comme expliqué dans le tableau, et vont intervenir dans la production d'une réponse inflammatoire.

Le blocage de la production des différentes prostaglandines (PGE₂, PGF₂, etc.) par les AINS donnera l'effet en miroir de celui des ces derniers selon les tissus où elles sont synthétisées, comme expliqué dans le tableau

Tableau V : Action des AINS en regard de celle des prostaglandines

Tissus	Enzyme impliquée	Effets des prostaglandines	Effets des AINS
SNC		Élévation du seuil auquel les régulations hypothermisantes se déclenchent	Antipyrétique
Douleur		Transmission de l'influx douloureux	Antalgique
Plaquettes	Cox-1	<i>Via</i> prostacycline antiagrégant <i>Via</i> thromboxane proagrégant	Antiagrégant
Estomac	Cox-1	Inhibition des sécrétions acides + augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérogène
Système vasculaire	Cox-1	Vasodilatation	Vasoconstriction
Rein	Cox-1	Si déplétion hydroélectrolytique, vasodilatation préglomérulaire	Risque d'augmentation de la créatininémie
Bronches		Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Inflammation	Cox-2	Douleur, rougeur, chaleur	Anti-inflammatoire
Réparation tissulaire	Cox-2	Cicatrisation (d'un ulcère, d'une colite, entre autres)	Retarde la cicatrisation tissulaire, favorise le risque de perforation et de saignement
Utérus		Contraction	Retarde ou diminue les contractions utérines douloureuses des règles ou de l'accouchement
Canal artériel chez le bébé		Conservation de l'ouverture (<i>in utero</i>)	Fermeture <i>in utero</i> du canal artériel

III.2.b). Les précautions d'emplois

Dans un certain nombre de situations, il convient d'être prudent et de demander conseil à son médecin. C'est le cas si vous souffrez de troubles ou d'antécédents gastriques (ulcères, hémorragies, etc.), d'asthme, de troubles rénaux, de goutte ou de tout risque d'hémorragie.

De même, si vous êtes enceinte, les AINS sont contre-indiqués sans un avis médical.

Particulièrement avec ces médicaments, la prise de comprimés doit s'accompagner d'un verre d'eau car l'adhésion de comprimés à la paroi de l'œsophage peut entraîner de graves lésions.

Les anti-vitamine K

I. Introduction

Les inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants ou plus communément (mais termes non appropriés) appelés les antivitamines K ou antagonistes de la vitamine K (AVK) sont des anticoagulants oraux "indirects" qui **inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants** (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). Du fait de ce mécanisme d'action, ils nécessitent un certain **délai** avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables seuls en urgence mais en **relais** d'un autre traitement anticoagulant.

Le chef de file des AVK est la **warfarine** qui constitue l'AVK de référence et devrait par conséquent être la seule molécule prescrite car étant la seule molécule avec un niveau de preuve suffisant (la fluindione reste l'AVK le moins bien évalué dans les essais cliniques).

Les AVK présentent une grande variabilité de réponse. Cette variabilité tient à :

- **La pharmacocinétique des AVK** avec une forte fixation aux protéines plasmatiques et un métabolisme hépatique dépendant du **CYP450** expliquant l'existence de très nombreuses interactions médicamenteuses. Outre ces interactions, il existe également une variabilité d'origine génétique (polymorphisme du à une mutation du gène codant pour le CYP2C9 impliqué dans le métabolisme des AVK).
- **La pharmacodynamie des AVK avec notamment**
 - ✓ des variations d'apports en vitamine K ; endogènes avec la flore bactérienne intestinale (antibiotiques et pathologies digestives) ou exogènes avec l'alimentation,
 - ✓ des variations de la synthèse des facteurs de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire ou thyroïdienne...),
 - ✓ d'une variabilité d'origine génétique.

Le principal facteur limitant l'utilisation des AVK (et des anticoagulants en général) concerne le **risque hémorragique**.

Enfin, l'**index thérapeutique** des AVK (différence entre dose efficace et dose hémorragique) est **étroit**. Associée à cet index étroit, la grande variabilité de réponse aux

AVK impose une **surveillance régulière** de l'effet anticoagulant obtenu, avec de fréquentes **adaptations posologiques**, source d'erreurs de prise par les patients, de mauvaise observance et d'accidents hémorragiques. Cette surveillance est effectuée par l'**International Normalized Ratio (INR)** qui présente une forte corrélation avec l'**efficacité** des AVK d'une part, et le **risque hémorragique** d'autre part. La cible d'INR optimal est fonction de l'indication des AVK ; le plus souvent cette cible est située entre 2 et 3.

II. Rappel physiologique

La genèse d'un thrombus peut provenir de **3 stimuli différents**, associés ou non, connus depuis le siècle dernier sous le nom de triade de Virchow. Cette triade associe :

- Une lésion de l'endothélium vasculaire,
- Une stase sanguine
- Un état d'hypercoagulabilité.

Ces stimuli activent l'hémostase, système physiologique comprenant :

- L'hémostase primaire,
- Le système de la coagulation
- La fibrinolyse.

II.1. Le système de l'hémostase primaire : il fait intervenir les plaquettes sanguines (PS) selon 3 phases :

- ✓ **Adhésion plaquettaire** : adhésion des PS aux structures sous-endothéliales mises à nu comme le collagène ou le facteur Von Willebrand (facteur VIII F),
- ✓ **Activation plaquettaire** : suite à l'adhésion, les PS s'activent et expriment en surface un récepteur plaquettaire au fibrinogène, le GP IIbIIIa et sécrètent le contenu de leurs granules avec notamment de l'ADP et du Thromboxane A₂ capable d'activer à leur tour d'autres PS,
- ✓ **Agrégation plaquettaire** : création de pont entre différentes PS activées par fixation du fibrinogène sur les GP IIbIIIa.

II.2. Le système de la coagulation, système enzymatique complexe, réagit en cascade depuis l'activation du complexe facteur tissulaire-facteur VII jusqu'à la formation de la fibrine par la thrombine ou facteur II activé (Figure 1). Comme tout système physiologique, il existe des mécanismes de régulation qui permettent de maintenir le système de la coagulation à l'état d'équilibre. Certains médicaments anticoagulants comme les **héparines**, vont agir indirectement par la potentialisation d'un de ces inhibiteurs physiologiques (l'antithrombine). Il existe des **déficits constitutionnels** quantitatifs ou qualitatifs de ces inhibiteurs physiologiques responsables d'un état d'hypercoagulabilité appelé aussi « **thrombophilie** », à l'origine de pathologies thromboemboliques familiales.

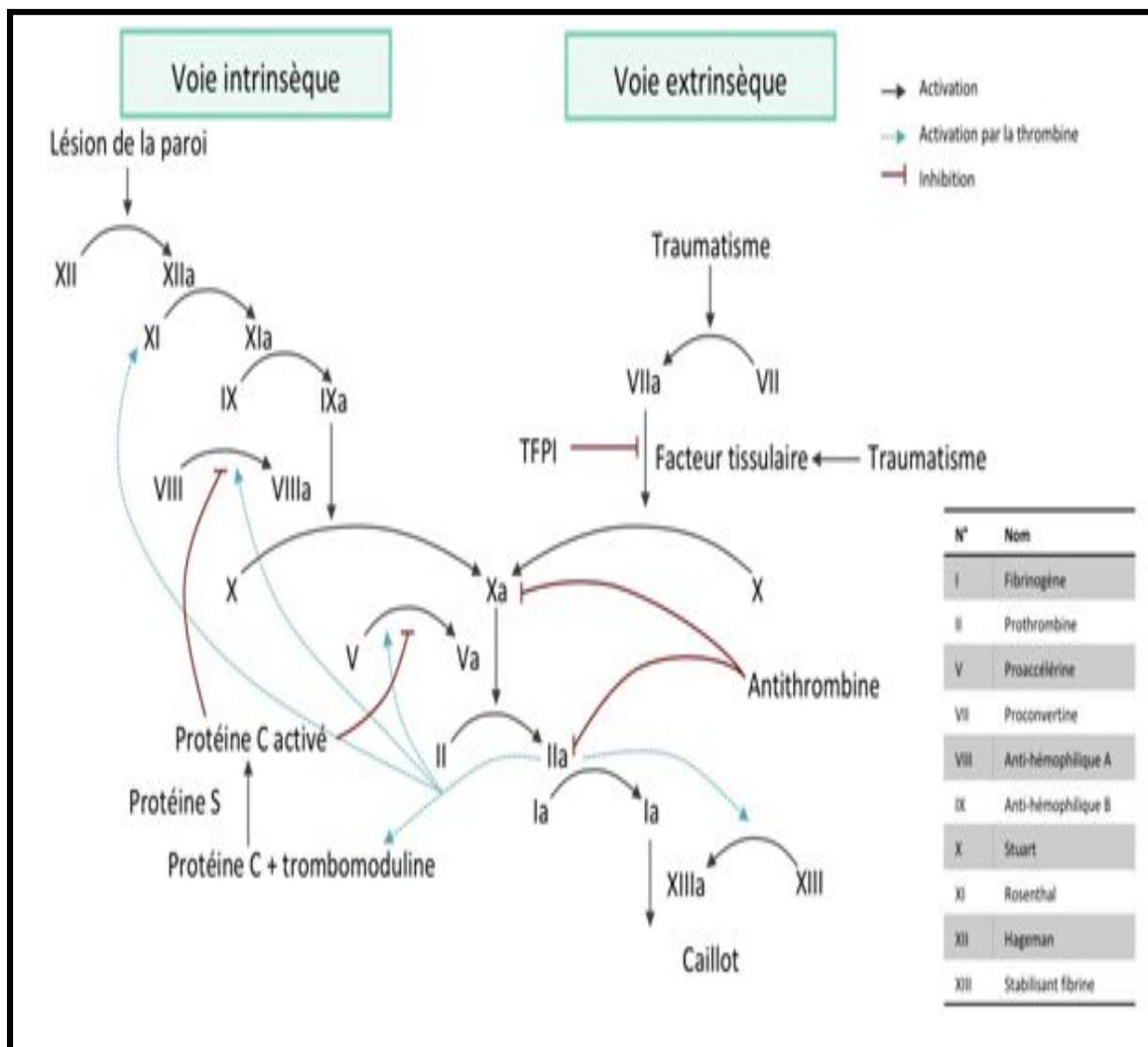


Figure 22 : Le système de coagulation

III. Les Médicaments existants

Les AVK sont des inhibiteurs de la voie de synthèse des facteurs de la coagulation, ils sont soit Coumariniques ou Indanedioniques

Tableau VI : Des AVK

Médicament	Spécialité	Posologie
<i>Warfarine</i>	Coumadine®	Comprimés à 2 et 5 mg
<i>Acenocoumarol</i>	Sintrom® Mini-Sintrom ®	Comprimés à 1 et 4 mg*
<i>Fluindione</i>	Previscan®	Comprimés à 20 mg

* nom commercial différent entre les deux posologies

- A noter que la fluindione (PREVISCAN) ne peut plus être initié depuis le 30 novembre 2018 suite à la mise en évidence d'effets indésirables d'ordre immuno-allergiques survenant habituellement dans les 6 premiers mois de traitement.

IV. Mécanismes d'action des AVK

Les AVK agissent en inhibant la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X et les protéines C et S) et représentent des antagonistes compétitifs de la vitamine-K époxy-réductase.

La synthèse hépatique de ces facteurs implique dans une de ses étapes une enzyme de type carboxylase. Sous l'action de cette carboxylase, les précurseurs hépatiques inactifs et « inactivables » sont transformés par la fixation de groupements carboxyliques en facteurs de la coagulation activables. Les groupements carboxyliques de ces facteurs de la coagulation leur permettent, par l'intermédiaire de Ca²⁺, de se fixer à un support phospholipidique spécifique et d'être transformé en enzyme active ou facteurs de la coagulation activée. Cette réaction de carboxylation nécessite la présence d'un co-facteur, la vitamine K. Au cours d'un cycle de réduction, la vitamine K fournit les ions nécessaires à la carboxylation des précurseurs hépatiques vitamine K dépendants. Les AVK vont agir en bloquant ce cycle de la vitamine K en inhibant l'activité des enzymes de réduction ou vitamines K réductases de ce cycle et ce par analogie structurale avec la vitamine K.

L'élément majeur découlant de ce mécanisme d'action est le délai inhérent à cette synthèse (délai dépendant de la demi-vie d'élimination des facteurs de la coagulation synthétisés par le foie avant la prise d'AVK). Par conséquent, les AVK n'ont donc pas d'effet anticoagulant immédiat ce qui explique qu'il est nécessaire (bien que discuté actuellement) d'instaurer les AVK sous couvert d'un relai héparinique qui sera à maintenir jusqu'à l'obtention d'un INR correct.

De même, en cas d'hémorragie significative sous AVK nécessitant leur interruption associée à un traitement spécifique de l'hémorragie, ce délai d'action sera à prendre en compte. L'effet anticoagulant des AVK ne sera nul uniquement lorsque l'AVK aura été complètement éliminé (paramètre fonction de la demi-vie d'élimination de l'AVK) et que le foie aura pu resynthétiser de nouveaux facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants (non exposés à l'AVK, environ 6 à 24 heures selon les facteurs). Par conséquent, bien que pharmacologiquement la vitamine-K soit l'antidote des AVK, l'action de la vitamine-K sera retardée d'au moins 24heures et ne constitue par conséquent absolument pas un traitement de l'urgence (qui sera représenté en l'occurrence par l'apport de facteurs de la coagulation par du PPSB par exemple associé à l'arrêt "mécanique" du saignement, par exemple une compression manuelle ou une hémostase chirurgicale).

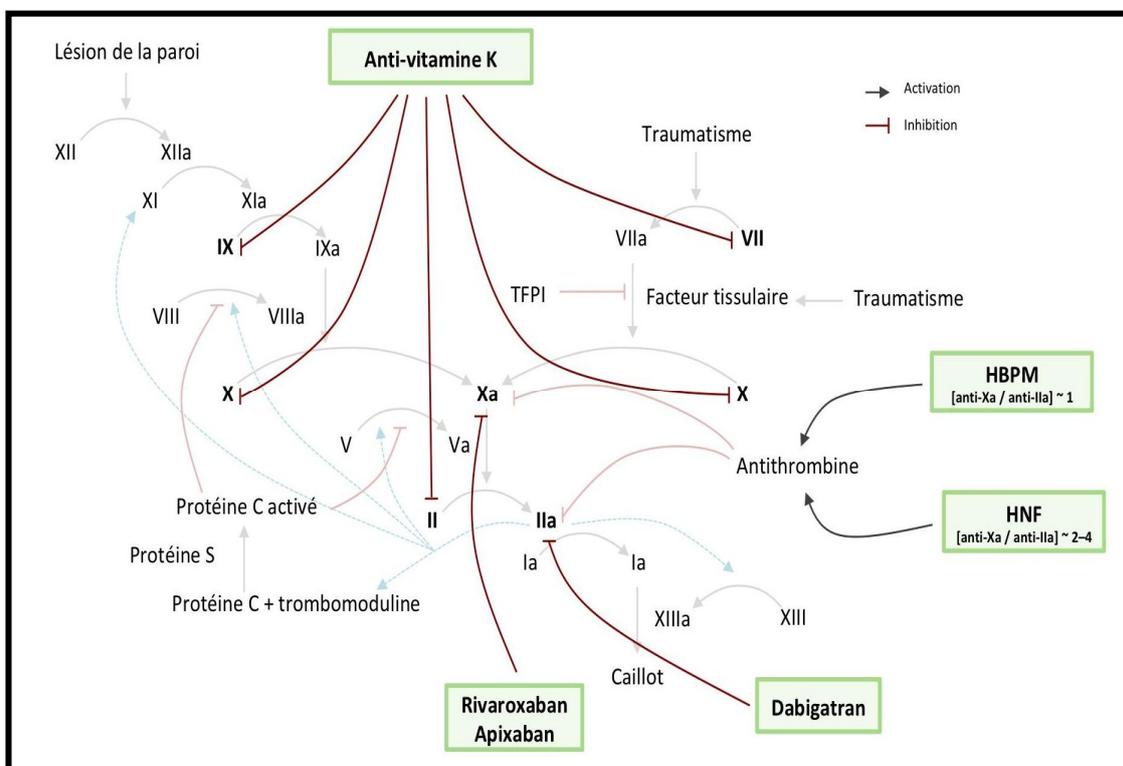


Figure 23 : Mode d'action des AVK

V. Effets indésirables et surveillance

Tous les médicaments anticoagulants exposent principalement les patients aux complications hémorragiques.

Les AVK, en raison d'une variabilité inter- et intra-individuelle nécessitent une surveillance biologique régulière de l'effet anticoagulant obtenu. Pour tenir compte de la grande variabilité de l'effet et de la sensibilité des réactifs, les résultats sont aujourd'hui exprimés INR :

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TQ du malade}}{\text{TQ du témoin}} \right] \text{ISI}$$

✓ *ISI* : indice de sensibilité international des réactifs utilisés

Cette normalisation des tests de surveillance a permis de mettre en évidence une corrélation étroite entre les valeurs d'INR obtenues sous AVK et le risque hémorragique d'une part et le risque thromboembolique d'autre part et donc d'établir un index thérapeutique optimal.

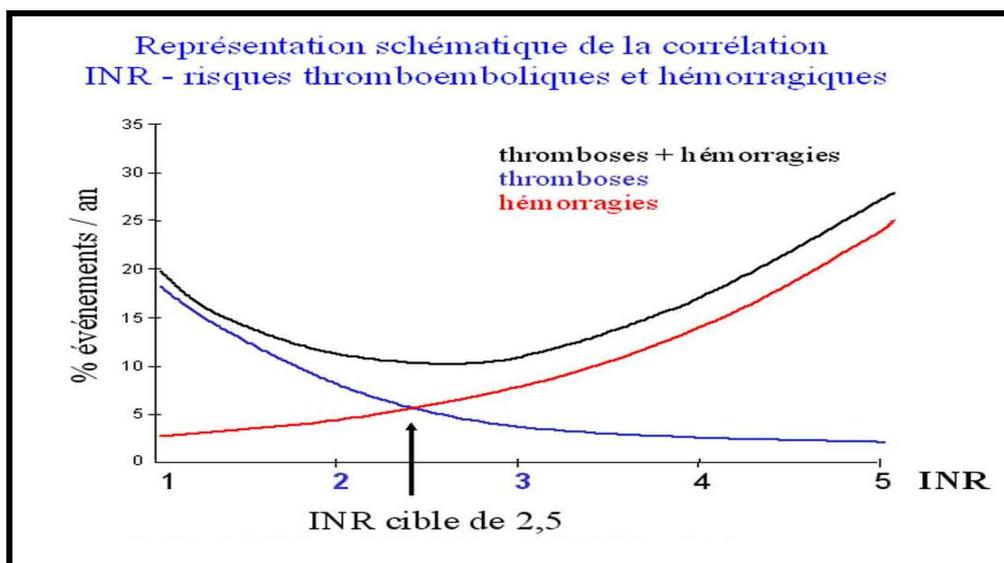


Figure 24 : Représentation schématique de la corrélation INR-risques thromboemboliques hémorragiques

Ainsi l'INR cible recommandé pour la plupart des indications correspond à une valeur cible de 2,5 soit un intervalle d'INR compris entre 2 à 3. Seules les prothèses valvulaires mécaniques (en particulier en position mitrale) requièrent un INR plus élevé fonction des facteurs de risque thrombo-emboliques du patient et du type de valve mécanique.

Une bonne éducation des patients, le recours à des structures de type « clinique des anticoagulants » et l'utilisation de carnets d'autosurveillance permettent d'optimiser la surveillance et la prévention des écarts d'INR.

Les médicaments du système digestif

I. Introduction

Nous percevons souvent la digestion comme une entrée de nourriture et une sortie de déchets. Cependant, le tube digestif, ou canal alimentaire, permet également un processus vital : fournir à l'organisme les nutriments et l'énergie contenus dans les aliments ingérés. Long d'environ 7 mètres et parcourant une bonne partie du corps, il va de la bouche à l'anus en passant par l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle et le gros intestin. Il est également relié au foie et au pancréas et, ensemble, ils assurent la transformation de la nourriture en nutriments et l'absorption des nutriments. Les aliments mettent en moyenne 24 heures à le traverser grâce au péristaltisme, une combinaison de contractions et relâchements des muscles des parois du tube digestif.

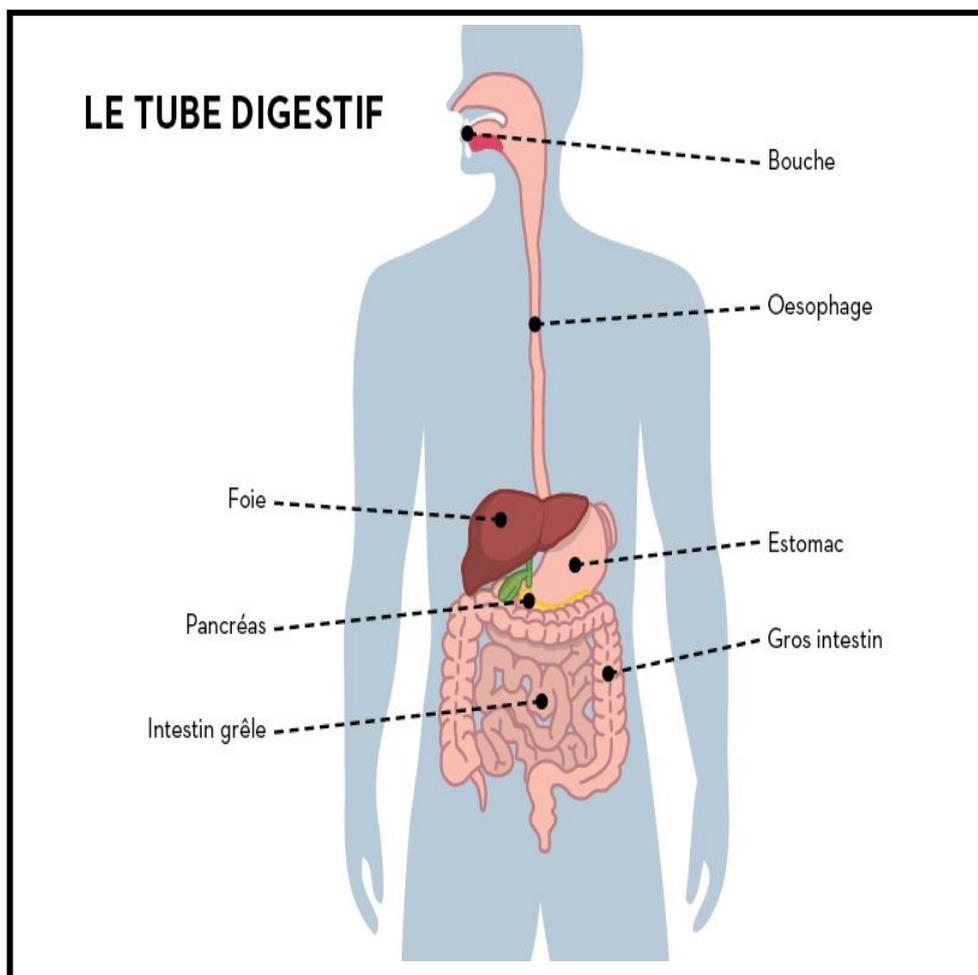


FIGURE 25 : Composition du tube digestif

Etant donné que les deux extrémités du tube digestif s'ouvrent sur l'environnement, la nourriture qu'il contient est considérée comme extérieure au corps.

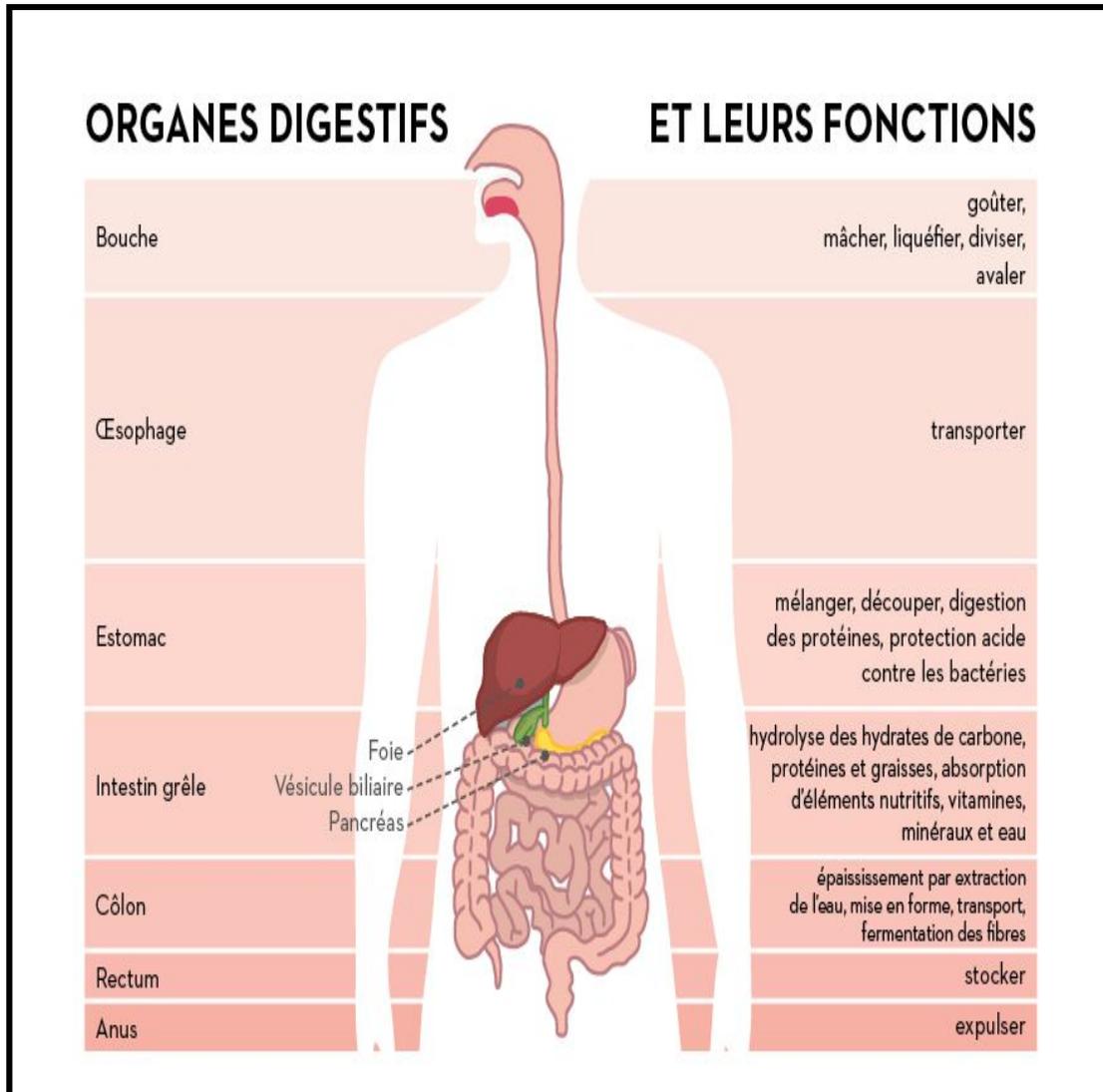


FIGURE 26 : Organes du tube digestif et leurs fonctions

II. Médicaments du système digestif

Le système digestif étant complexe, mettant en jeu de nombreux organes : œsophage, estomac, intestins, pancréas, foie, vésicule biliaire, de nombreuses pathologies peuvent le touchées et nécessitent une prise en charge médicamenteuse.

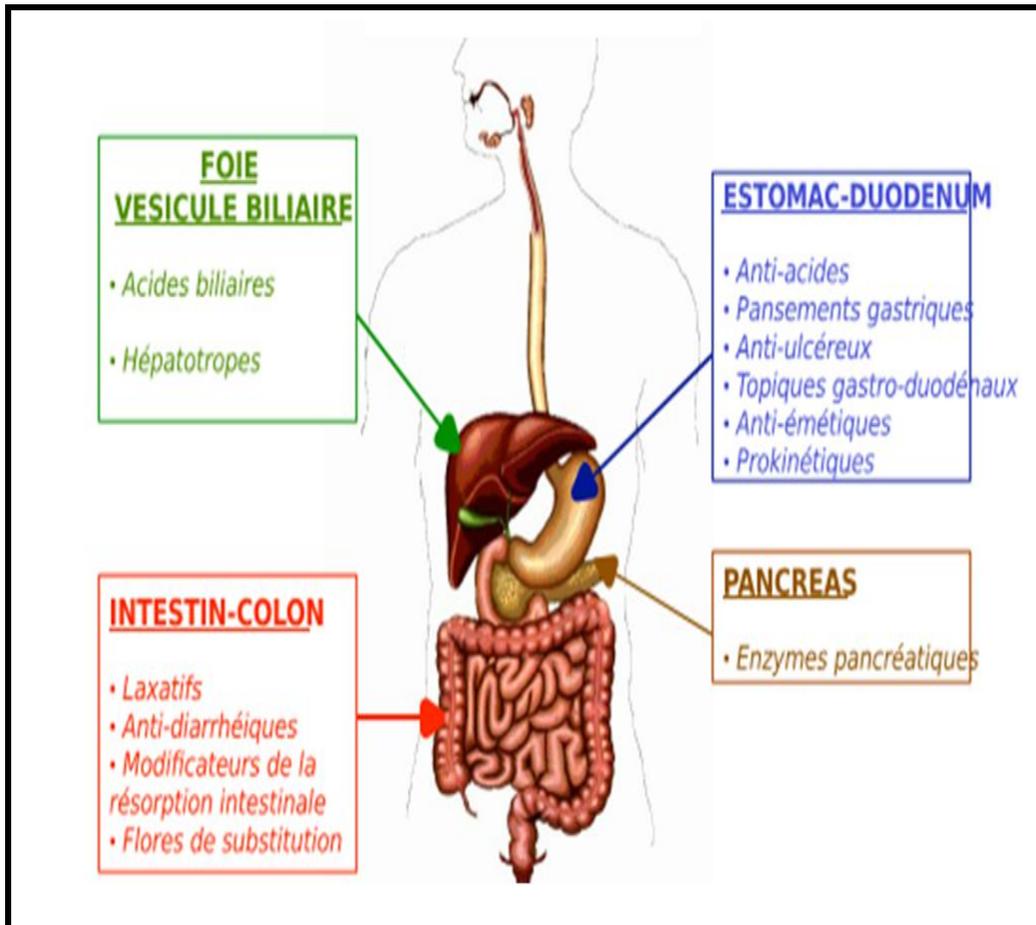


FIGURE 27 : Médicaments du tube digestif

II.1. Médicaments antiémétiques :

II.1.a). Définition

- **Un antiémétique** : est un médicament qui agit contre les nausées et les vomissements.
- **La nausée** : une envie de vomir, une crampe épigastrique, un dégoût de l'alimentation et un malaise général.
- **Le vomissement** : un rejet actif par la bouche du contenu gastro-intestinal.

II.1.b). Physiopathologie :

La réponse émétique est un réflexe qui fait intervenir:

- **Le Centre De Vomissement (CV)**: Reçoit des informations des chémorécepteurs :

- La zone chémoréceptrice (CTZ) dans l'area postrema
- Cortex
- Afférences viscérales périphériques (cœur, tractus gastro-intestinale)
- Centres vestibulaires

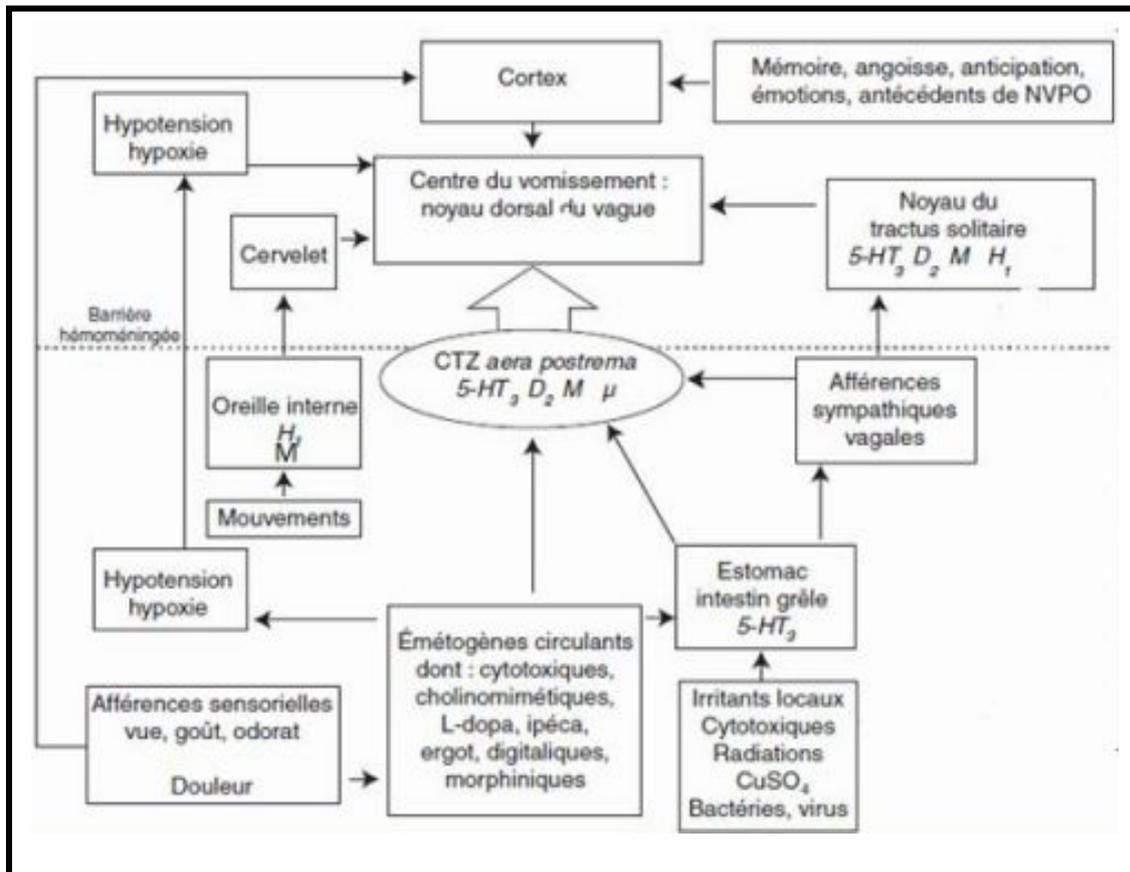


FIGURE 28 : La réponse émétique

✓ Facteurs déclenchants :

- Cinétoses : mal des transports
- Lésions digestives
- Ralentissement de la vidange gastrique
- Vomissements psychogènes
- Vomissement du premier trimestre de la grossesse

✓ Médiateurs et récepteurs de la réaction émétique :

- Dopamine : via les récepteurs D₂
- Sérotonine : via les récepteurs 5HT₃
- Histamine : via les récepteurs H₁
- Acétylcholine : via les récepteurs M₁

L'activation de ces récepteurs provoque le vomissement, le blocage de ces récepteurs peut interrompre le processus de vomissement

II.1.c). Médicaments

-Antagonistes dopaminergiques

- ✓ **Les phénothiazines** : Métopimazine VOGALENE®
- ✓ **Les benzamides** : Métochloramide PRIMPERAN®
- ✓ **Les butyrophénones** : Dompéridol DROLEPTAN®, Dompéridone MOTILIMUM®

- **Mécanisme d'action**

- ✓ **Métochloramide (PRIMPERAN®)** : est un neuroleptique antagoniste de récepteurs D2 de la dopamine

Effets indésirables:

- Symptômes extrapyramidaux
- Syndrome malin des neuroleptiques (rare)
- ✓ **Dompéridone (MOTILIMUM®)** : Effets pharmacologiques principalement périphériques (+++ motricité digestive)

-Antagonistes sérotoninergiques « SETRONS »

- ✓ **Ondansétron** : ZOPHREN®
- ✓ **Granisétron** : KYTRIL®

- **Mécanisme d'action** : antagonistes des récepteurs **5HT3**
- **Indication** : prévention et traitement des vomissements induits par chimiothérapie et radiothérapie cytotoxiques
- **Effets secondaires** : bien tolérés
 - Céphalées
 - Constipation
 - Bouffées de chaleur

-Antihistaminiques

Méclozine AGYRAX ®

- **Indications** :
 - ✓ Prévention et traitement du mal des transports.

✓ Traitement symptomatique de la crise vertigineuse

- **Mécanisme d'action** : Antihistaminique H1
- **Effets secondaires**:
 - Somnolence
 - La méclozine possède une action anticholinergique responsable de: sécheresse de la bouche, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, confusion mentale

-Anticholinergiques

Scopolamine SCOPODERM ® , Dispositif transdermique :

- **Mécanisme d'action** : Anticholinergique M1
- **Indication** : Prévention des symptômes du mal des transports.
- **Effets secondaires** : atropiniques

Remarque :

Les antagonistes des récepteurs **NK1** de la **substance P**: Aprépitant EMEND ®, Le plus récent des antiémétiques, il est très efficace sur les nausées et vomissements retardés de la chimiothérapie.

II.2. Médicaments Antiulcéreux :

L'ulcère peptique désigne un ensemble d'affections de la partie supérieure du tube digestif touchant l'estomac et la portion initiale du duodénum.

C'est une Maladie chronique, fréquente (prévalence 6 à 15%), caractérisée par une évolution par poussées récidivantes souvent périodiques

En réalité, l'ulcère duodéal ou gastrique résulte d'un déséquilibre entre des facteurs d'agression (sécrétion acide et peptique) et des facteurs de défense (mucus, épithélium de surface...).

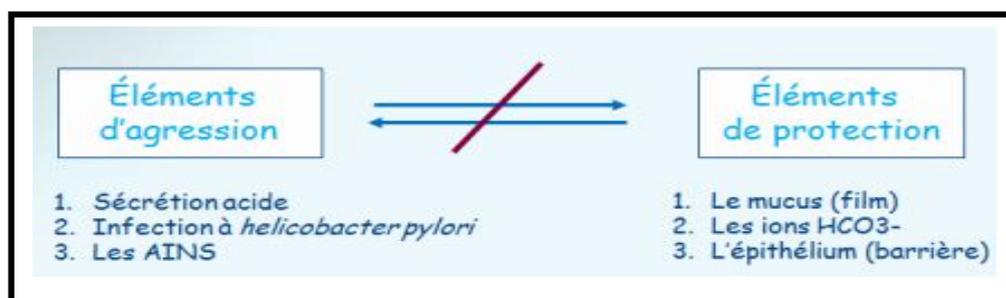


FIGURE 29 : L'ulcère duodéal

II.2.a). Rappels physiologiques :

L'estomac est le siège de deux sécrétions naturelles exocrines:

- La sécrétion acide (cellules pariétales)
- La sécrétion peptique (cellules principales)

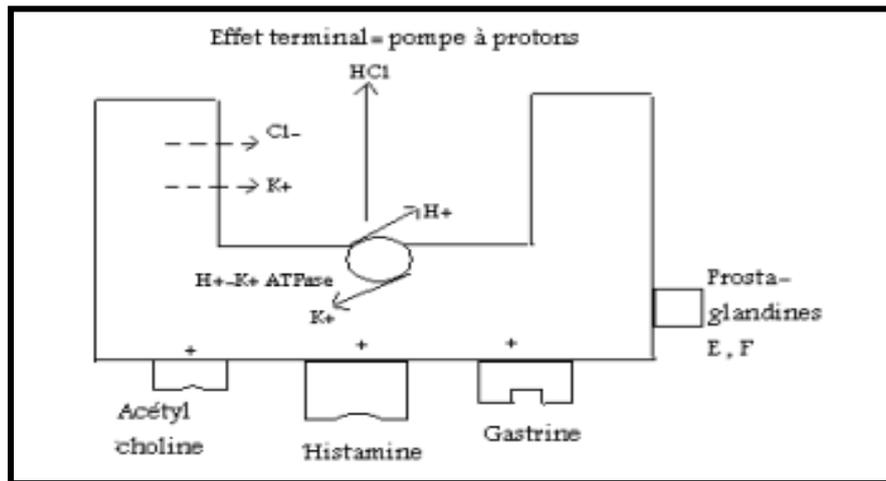


FIGURE 30 : Modèle schématique de la cellule pariétale

- Les Défenses de la barrière muqueuse sont représentées par :
 - ✓ Le mucus: Empêche le passage des enzymes protéolytiques et des ions H⁺
 - ✓ Les bicarbonates: Maintiennent la quasi-neutralité à la superficie des cellules.
 - ✓ Les cellules épithéliales superficielles: Se renouvèlent continuellement pour maintenir l'intégralité du revêtement (3 à 4 jours).
 - ✓ Les prostaglandines: Assurent la cytoprotection

II.2.b). Physiopathologie de l'ulcère :

L'ulcère gastroduodénal est dû à une destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale. Il se caractérise par une interruption de la muqueuse et de la musculature avec la présence d'un bloc inflammatoire et l'apparition de plaie incapable de cicatriser spontanément. Il est essentiellement dû à la présence d'un germe pathogène : *Helicobacter pylori* qui fragilise la muqueuse).

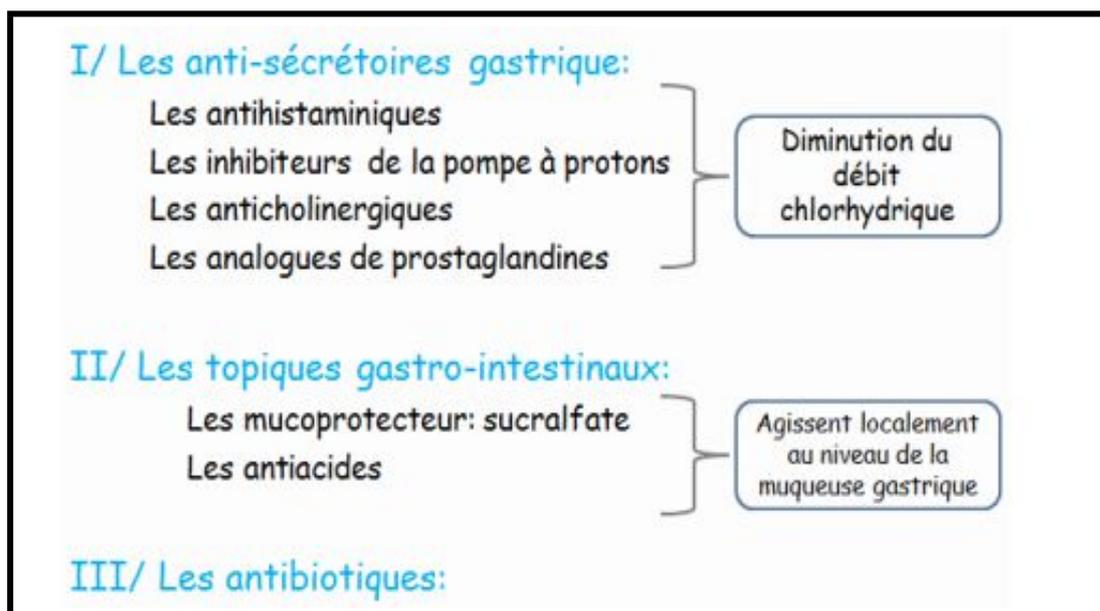
- **Autres facteurs de risques**

- Disposition génétique ;
- Anomalie sécrétoire ;
- Médicaments de types AINS ;
- Tabagisme ;
- Stress

- **Rôle de l'Helicobacter pylori HP** : C'est une bactérie : bacille gram négatif flagellé capable de coloniser la muqueuse gastro duodénale. Elle joue un rôle primordial dans la pathologie ulcéreuse.
- **AINS et ulcère gastrique** : Les AINS peuvent être un facteur causant ou aggravant de la pathologie ulcéreuse. Leur pouvoir inhibiteur de la synthèse des prostaglandines est responsable de leur effet ulcérogène.

II.2.c). Traitement de l'ulcère :

- **Le principe** : diminuer les facteurs d'agression et/ou augmenter les facteurs de défense pour obtenir une cicatrisation de l'ulcère peptique par ;
 - ✓ Diminution de concentration d'ions H⁺
 - ✓ Renforcement de la protection
 - ✓ Élimination d'H. pylori
- **Classes pharmacologiques utilisées :**



- Les antihistaminiques: ANTI-H2

- ✓ CIMÉTIDINE TAGAMET®
- ✓ RANITIDINE AZANTAC®
- ✓ FAMOTIDINE PEPDINE®
- ✓ NIZATIDINE NIZAXID®

• Mécanisme d'action

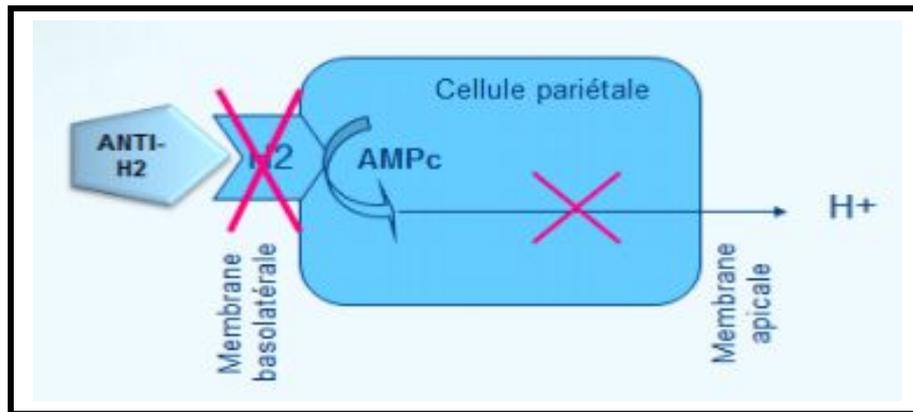


FIGURE 31 : Mécanisme d'action des anti-sécrétoires acides

• Propriétés pharmacologiques :

- Réduisent la sécrétion acide basale et stimulée durant la journée et la nuit (50 à 80%)
- Cicatrisation de l'ulcère dans 6 à 8 semaines (90% des cas)

• Interactions :

- La cimétidine est un inhibiteur du cytochrome P450 hépatique. Elle va donc prolonger la demi-vie de: la phénytoïne, la théophylline, le phénobarbital, la ciclosporine, la carbamazépine, le propranolol...

- Les inhibiteurs de la pompe à protons: IPP

- OMÉPRAZOLE MOPRAL®
- LANSOPRAZOLE LANZOR®
- PANTOPRAZOLE EUPANTOL®
- ESOMÉPRAZOLE INEXIUM®

La pompe H^+/K^+ -ATPase ou pompe à protons est une enzyme qui assure l'échange d'un H^+ contre un K^+ à travers une membrane qui est responsable de l'acidité gastrique.

- **Mécanisme d'action:**

- Inhibition spécifique et irréversible de la pompe à protons
- Action après absorption intestinale (Cp gastro-résistants), distribution dans l'organisme (forme non ionisée) et concentration dans la muqueuse gastrique (protonation des molécules par effet pH)

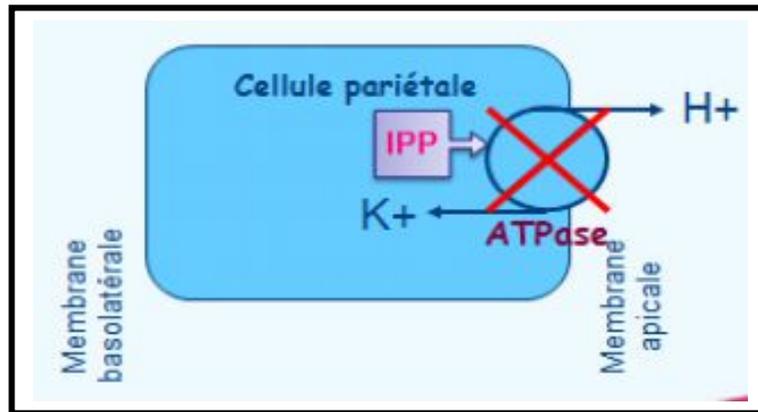


FIGURE 32 : Mécanisme d'action des IPP

- **Effets indésirables:**

Molécules bien tolérées à part quelques cas de troubles digestifs, vertige, rash cutané

- **Interactions médicamenteuses :**

Les interactions ne concernent que les topiques gastriques en raison de la diminution de la résorption des inhibiteurs de la pompe à protons (espacer les prises d'au moins 2 heures).

- les anticholinergiques

Molécule peu utilisée: Efficacité moindre et effets secondaires nombreux

- ✓ **Alcaloïdes de la belladone** : ATROPINE (abandonnée)
- ✓ **Dérivés synthétiques des ammoniums quaternaires** : PIRENZÉPINE
GASTROZEPINE®

- **Mécanisme d'action:**

- ✓ Antagonistes muscariniques (M1 et M3)
- ✓ Diminution du volume de sécrétion

- **Contre-indications:**

- ✓ Glaucome
- ✓ Adénome de prostate

-Les analogues de prostaglandines:

MISOPROSTOL CYTOTEC ® c'est un analogue stable des prostaglandines E1

- **Action pharmacologique:**

- ✓ Inhibe la production d'HCl par action directe sur la cellule pariétale.
- ✓ Stimule la production de mucus et la libération de bicarbonates (cytoprotecteur)

II.2.c).2 Les topiques gastro-intestinaux :

- Le sucralfate: KEAL ®

Polysaccharide sulfate + aluminium

- **Mécanisme d'action:**

- ✓ En contact de l'acidité gastrique, il se transforme en gel adhésif se fixant sur la zone ulcérée.
- ✓ Assure la protection vis-à-vis du contenu gastrique (favorise la cicatrisation).
- ✓ Stimule la synthèse des prostaglandines endogènes gastriques.

- Les antiacides:

- ✓ Sels d'Aluminium et de magnésium : $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, CaCO_3
- ✓ Neutralisation de HCl sécrété par les cellules pariétales

Exemple: Le MAALOX® : hydroxyde de magnésium, hydroxyde d'aluminium

II.2.c).3 Les antibiotiques :

Les antibiotiques efficaces sur le germe HP sont:

- ✓ Les bêta-lactamines: Pénicilline, Amoxicilline, Ampicilline.
- ✓ Les macrolides: Clarythromycine
- ✓ Dérivés imidazolés: Métronidazole

- **Indication des antiulcéreux :**

- ✓ Ulcère gastrique ou duodéal évolutif
- ✓ Gastrites
- ✓ Œsophagites par reflux gastro-œsophagien
- ✓ Syndrome de Zollinger-Ellison

- Critères de choix thérapeutique :

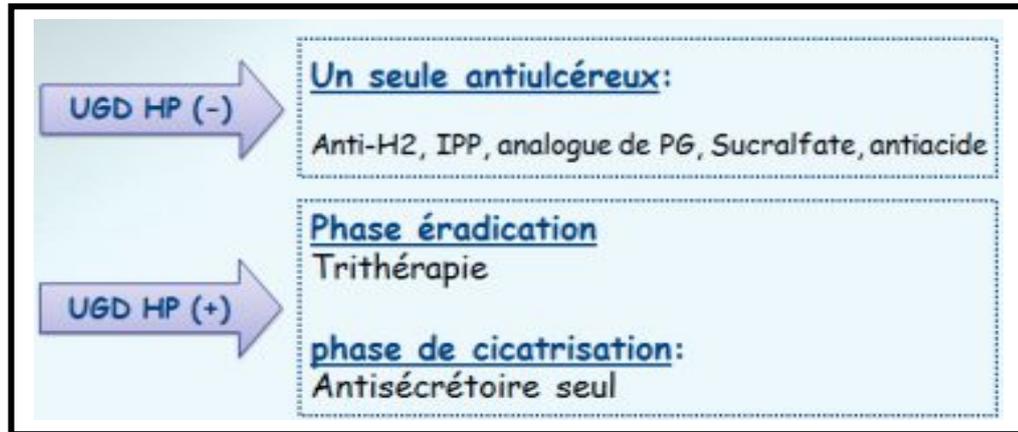


FIGURE 33 : La stratégie du traitement antiulcéreux

II.3. Médicaments anti diarrhéiques

II.3.a). Définition de la diarrhée :

La diarrhée est l'élimination de selles trop fréquentes (plus de trois fois par jour) et trop abondantes (plus de 300g par jour). Des crampes abdominales sont généralement notées avec parfois des nausées et des vomissements.

- ✓ **Diarrhées aiguës:** durée variant de qq heures à qq jours, origine médicamenteuse ou infectieuse
- ✓ **Diarrhées chroniques:** durée variant de quelques jours à quelques mois, troubles fonctionnels intestinaux, colites inflammatoires chroniques, Cancer colorectal...

II.3.b). But du traitement :

- ✓ Ralentir le transit
- ✓ Élimination de l'agent causal
- ✓ Rétablir l'équilibre hydro électrolytique

II.3.c). Les médicaments anti-diarrhéiques : sont généralement à visée symptomatique a savoir :

- ✓ Les ralentisseurs du transit intestinal (dérivés de l'opium).
- ✓ Les anti-sécrétoires intestinaux.
- ✓ Les adsorbants anti-diarrhéiques.

Dans le cas d'une diarrhée d'origine infectieuse, un traitement adapté par des antiseptiques intestinaux ou par antibiothérapie.

- Ralentisseurs du transit intestinal_ les opiacés

- **Historique** : activité anti-diarrhéique des préparations à base d'opium (morphine)
- Lopéramide IMMODIUM ® : Analogue structural des opiacés avec faible diffusion au niveau du SNC

• **Mécanisme d'action** :

- ✓ Diminution de la motilité intestinale par activation des récepteurs μ
- ✓ Diminution de la sécrétion intestinale par activation des récepteurs δ

Remarque : en cas de surdosage des effets morphiniques peuvent apparaître

-Anti sécrétoires intestinaux :

Racécadotril TIORFAN ®

- ✓ Inhibiteur de l'enképhalinase intestinale (peptidase membranaire dégradant les enképhalines).
- ✓ Protège les enképhalines de leur destruction et permet, par leur action au niveau des récepteurs opioïdes δ , de favoriser la réabsorption de l'eau et des électrolytes.

-Adsorbants anti diarrhéiques :

Ce sont des substances inertes et non absorbées comme le Kaolin, le charbon ou la pectine, l'attapulgite et la beidellite. Elles adsorbent les gaz, bactéries, virus, toxines...etc.

-Antiseptiques intestinaux :

Action bactériostatique ou bactéricide dans la lumière du tube digestif

- ✓ Nifuroxazide ERCEFURYL ®
- ✓ Colistine COLIMYCINE®

- **Prise en charge en cas de diarrhée aiguë de l'adulte :**

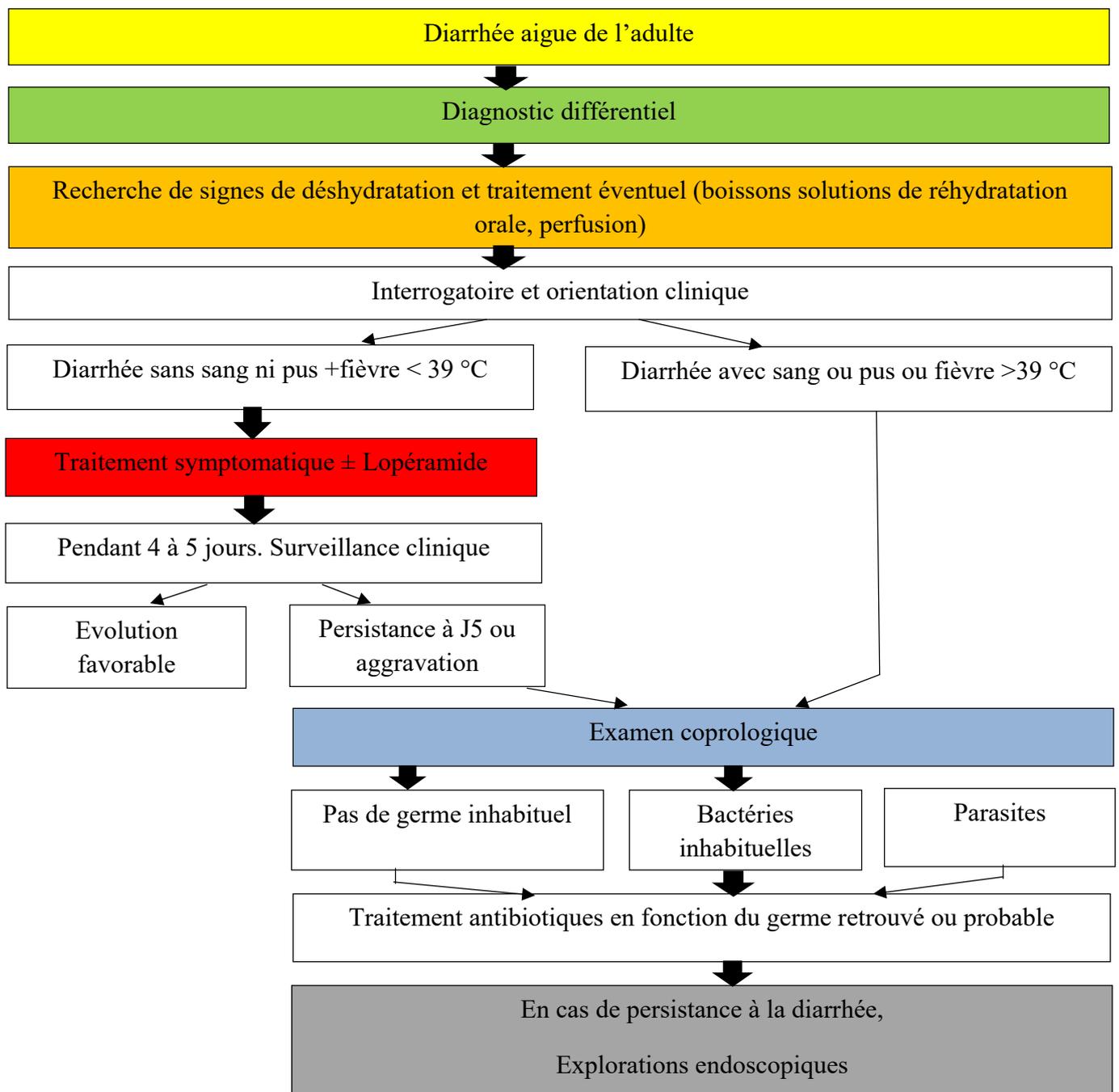


FIGURE 34 : Schéma de la Prise en charge en cas de diarrhée aiguë de l'adulte

II.4. Les laxatifs :

La constipation est caractérisée par la diminution de la fréquence des selles (1 à 2 selles par 24h) accompagnée d'une diminution de l'hydratation. Elle nécessite surtout des règles hygiéno-diététiques et dans certains cas l'utilisation d'un laxatif.

II.4.a). Classification des laxatifs :

- ✓ Laxatifs osmotiques
- ✓ Laxatifs lubrifiants
- ✓ Laxatifs de lest
- ✓ Laxatifs rectaux
- ✓ Purgatifs

- Les laxatifs osmotiques :

Ils agissent par leur pouvoir osmotique qui retient l'eau dans la lumière colique. Il y a :

- **Sucres et polyols** : Lactulose DUPHALAC®

• Indications :

- ✓ Laxatif
- ✓ Encéphalopathie hépatique (**Mécanisme d'action** : réduction de l'absorption de l'ammoniac par augmentation de l'acidité colique).
- **Laxatifs salins** : Exemple : sels de Mg et sulfates de Na
- **Polyéthylène glycol** : **Macrogol 4000 FORLAX®** (**Mécanisme d'action** : longs polymères sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux)

Les laxatifs lubrifiants :

.Huile de paraffine : laxatif à action mécanique agissant en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles.

-Les laxatifs de lest :

.Définition : fibres végétales, non digérées, non absorbées, s'imbibant du fluide intestinal et gonflent causant une stimulation mécanique du péristaltisme

.Exemples : Le son de blé, graines d'ispaghul, gommages de karaya

- **Les laxatifs rectaux :**

- **Exemple :** glycérine en suppositoire
- **Mécanismes d'action:** médicaments utilisés par voie rectale, agissant en provoquant le réflexe de défécation.

- **Les purgatifs :**

Bisacodyl

Huile de ricin

- ✓ Augmentent la motricité et les sécrétions intestinales
- ✓ Traitement de courte durée

II.5. Les antispasmodiques :

Les troubles fonctionnels intestinaux associent des troubles de transit et des douleurs abdominales

Les antispasmodiques constituent le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies digestives, urinaires et au niveau de l'utérus

II.5.a). Classification

- **Antispasmodiques neurotropes:** sont des parasympatholytiques dont l'action porte sur l'inhibition de Ach (atropine)
- **Antispasmodiques musculotropes :** l'action porte sur la fibre lisse (papavérine)

_ Antispasmodiques neurotropes :

- **Atropine:** inhibe le tonus et les mouvements du péristaltisme du TGI, vésicule biliaire.
- **Scopolamine:** les mêmes propriétés périphériques de l'atropine.
- **Parasympatholytiques de synthèse :** ils ont moins d'effets secondaires

Adiphenine

Isopropamide

Clinidium

-Spasmolytiques musculotropes :

- **Mébévérine** DUSPATALIN® : inhibe la phosphodiesterase
- **Phloroglucinol** SPASFON®
- **Trimébutine** DÉBRIDAT® : Agoniste enképhalinerigiques

- **Pinavérium bromure DICETEL®** : Inhibiteur des canaux calciques

Tableau IIV: Quelques médicaments du système digestif

Médicaments	Mécanisme	Effets indésirables	Contre indications
Trimébutine DEBRIDAT®	Antispasmodique musculotrope non anticholinergique Agoniste enképhalinergique	-Rares cas de réactions cutanées	
Primaverium Bromure DICETEL®	Antispasmodique musculotrope non anticholinergique	-Rares cas de troubles digestifs mineurs	
Mébévérine DUSPATALIN	Antispasmodique musculotrope non anticholinergique		
Phloroglucinol SPASFON®	Antispasmodique musculotrope non anticholinergique	-Très rares réaction cutanées allergiques	-Hypersensibilité
Tiemonium VISCERALGINE®	Antispasmodique mixte anticholinergique musculotrope.	-Effet atropinique modéré	-Glaucome par fermeture de l'angle -Adénome P
Clidinium Bromure Chlordiazépoxyde LIBRAX®	Anticholinergique+BZD	-Effet atropinique -Effet indésirables des BZD	-Glaucome par fermeture de l'angle -Adénome prostatique

Médicaments cardiovasculaires

I. Introduction et données générales

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

Tableau IIIV : Quelques classes des médicaments cardiovasculaires

Hypertension artérielle (HTA)	Insuffisance coronaire	Insuffisance cardiaque	
Anti-hypertenseurs	Anti-angineux Anti-ischémiques Anti-ischémiques Hypolipémiant	Inotropes positifs Beta-bloquants Vasodilatateurs	
Troubles du rythme	Valvulopathie	Pathologie veineuse (phlébites et embolie pulmonaire)	Pathologie artérielle
Anti-arythmiques Anti-thrombotiques	(chirurgie) anticoagulants	Anti-thrombotiques Veinotoniques	Vasodilatateurs Anti-thrombotiques

EXEMPLE DES INTRICATIONS :

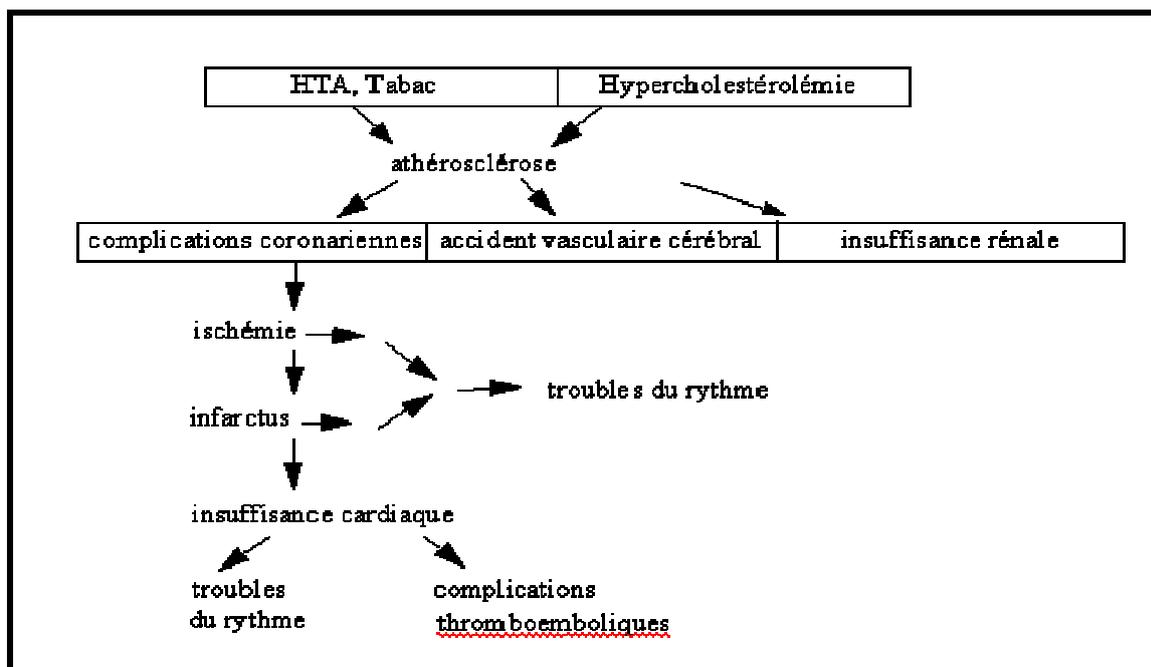


Figure 35: Interactions entre pathologies cardiovasculaires

- Un même médicament peut avoir plusieurs effets :
 - ✓ Les beta-bloqueurs adrénergiques sont antihypertenseurs, anti-ischémiques, protecteurs myocardiques, antiarythmisants.
 - ✓ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont antihypertenseurs, anti-ischémiques et vasodilatateurs dans l'insuffisance cardiaque.

- Les différentes cibles des médicaments cardiovasculaires sont :
 - **Des récepteurs** (adrénergiques alpha ou beta, récepteurs de l'angiotensine II, de l'aldostérone, récepteurs GP II b IIIa plaquettaires etc...)
 - **Des canaux** (calciques, potassiques, sodiques)
 - **Des systèmes de transport ioniques** : NaCl, NaK (ATPase Na-K)
 - **Des enzymes** (l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'HMG CoA réductase à l'origine de la synthèse du cholestérol), la cyclo oxygénase plaquettaire, la phosphodiesterase, la guanylate
 - **Des substances endogènes** (vitamine K, fibrine, NO)

- Les grands domaines de la cardiologie en ce qui concerne la pharmacologie et la thérapeutique sont les suivants :
 - Hypertension artérielle
 - Insuffisance coronaire et infarctus du myocarde
 - Insuffisance cardiaque
 - Hyperlipidémies
 - Arythmies
 - Complications thrombotiques artérielles et veineuses

II. Les diurétiques

II.1. Généralités

Les traitements diurétiques augmentent l'élimination urinaire de sodium en agissant à différents niveaux de la surface luminale (pôle urinaire) des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme.

Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

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

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

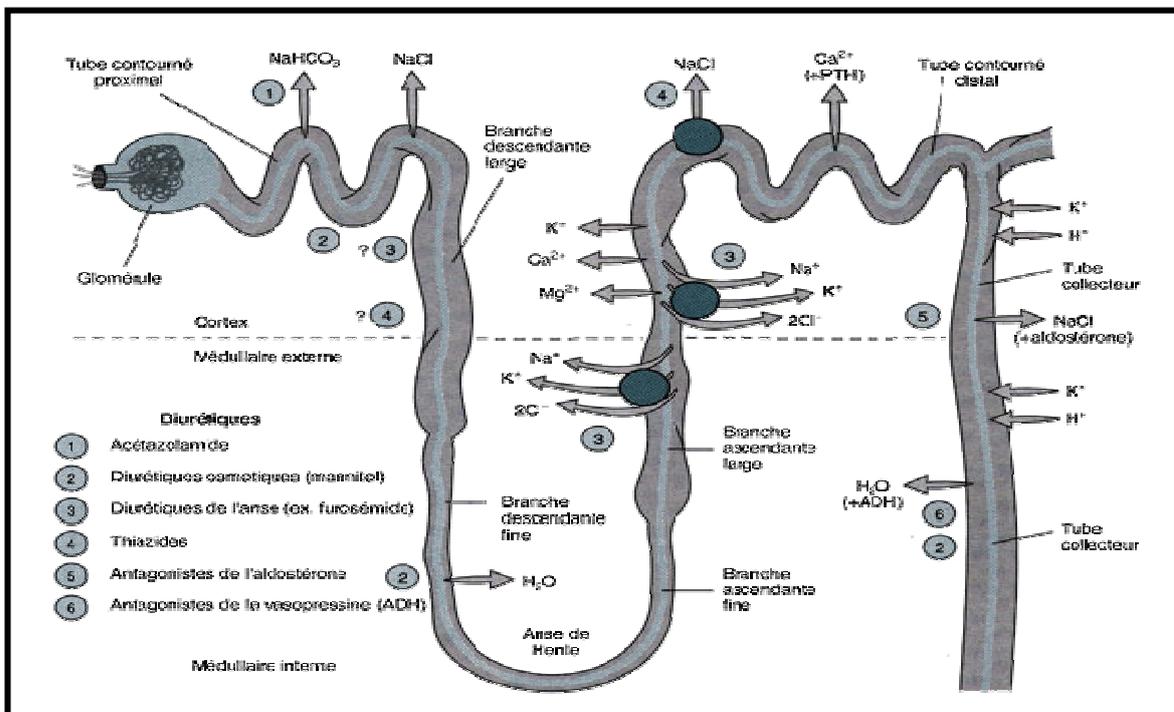


Figure 36 : Effet des diurétiques au niveau du tubule rénal

II.2. Mécanisme d'action

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

II.3. Propriétés pharmacologiques des différentes classes de diurétiques

Les diurétiques sont classés en trois : Diurétiques de l'anse de Henle, Diurétiques thiazidiques et les Diurétiques distaux

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

Ce sont des dérivés sulfamidés

- **Propriétés pharmacocinétiques**

Ils sont rapidement résorbés par voie orale et atteignent la lumière tubulaire rénale soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire. Des substances comme l'indométacine (et d'une manière générale les anti-inflammatoires non stéroïdiens,

AINS) réduisent leur sécrétion tubulaire et donc l'effet diurétique pour une dose donnée.

- **Propriétés pharmacodynamiques**

Ces médicaments inhibent le co-transport du NaCl dans la branche ascendante de Henlé. Leur effet natriurétique est très important et de courte durée, de quelques heures seulement.

L'inhibition du transport actif du NaCl provoque une augmentation associée de l'excrétion de Mg^{++} et de Ca^{++} . Cette action est de grande utilité dans le traitement aigu des hypercalcémies. Les diurétiques thiazidiques ont l'effet inverse et diminuent l'excrétion urinaire de calcium.

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

- **Effets indésirables**

- ✓ Hypovolémie, déshydratation extra-cellulaire, insuffisance rénale fonctionnelle directement en rapport avec un effet diurétique trop important favorisé par une réduction des apports hydriques (vertiges, hypotension orthostatique)

- ✓ Hyponatrémie dite de dilution

- ✓ Hypokaliémie :

L'inhibition de la réabsorption de sodium au niveau de l'anse de Henlé augmente de façon considérable la quantité de Na arrivant dans le tube contourné distal et stimule sa réabsorption à ce niveau en l'échange d'une excrétion de potassium et d'ions H^+ . Ces diurétiques exposent ainsi à l'alcalose métabolique hypokaliémique. Lorsque l'hypokaliémie est importante, elle expose à des troubles graves du rythme cardiaque.

- ✓ L'hypomagnésémie est une autre conséquence prévisible de l'effet des diurétiques de l'anse.

- ✓ L'ototoxicité est un effet indésirable bien décrit des diurétiques de l'anse. Elle est proportionnelle à la dose administrée et habituellement (mais pas toujours) réversible. Cette complication s'observe en cas d'utilisation de fortes doses chez des patients insuffisants rénaux ou qui reçoivent aussi d'autres produits ototoxiques (en pratique antibiotiques aminosides).

b. Diurétiques thiazidiques

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

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

Parmi ceux commercialisés : Hydrochlorothiazide (Esidrex*), Bendrofluméthiazide (Naturine*), Hydrofluméthiazide (léodrine*). Certains sont des composés analogues : la chlortalidone (Hygroton), la metolazone (non commercialisée en France), l'indapamide (Fludex*). Tous ont en commun un groupement sulfamidé non substitué.

- **Propriétés pharmacocinétiques**

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

- **Propriétés pharmacodynamiques**

Les thiazides inhibent le cotransport NaCl au niveau du tube contourné distal (face endoluminale des cellules du tube contourné distal). Ils n'inhibent pas la réabsorption du calcium, cette dernière étant modulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH). Cependant, l'inhibition de la réabsorption du NaCl au niveau du tube contourné distal induit une stimulation relative de la réabsorption du calcium. L'effet global est une diurèse chloro-sodée avec une diminution de l'excrétion du calcium.

- **Effets indésirables**

- ✓ Hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle en cas de surdosage et insuffisance d'apport hydrique : sensation de faiblesse, hypotension orthostatique, signes cutanés de déshydratation.
- ✓ Déplétion potassique et alcalose métabolique
- ✓ Hyponatrémie : elle entraîne des troubles de vigilance.
- ✓ Réactions allergiques : de part la nature chimique, il existe un risque d'allergie croisée avec les autres composés sulfamidés.

c. Diurétiques distaux

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

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

- **Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

- **Propriétés pharmacodynamiques**

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

Master Biochimie Appliquée

mouvements de K^+ . Les diurétiques distaux inhibent ainsi la sécrétion potassique et d'ions H^+ par les tube distaux et collecteurs. L'amplitude de l'effet natriurétique des anti-aldostérone dépend du niveau de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Dans tous les cas, l'amplitude de l'effet natriurétique des diurétiques distaux est inférieure à celle obtenue avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé.

- **Effets indésirables**

- ✓ Les diurétiques distaux inhibent les systèmes de sécrétion des ions K^+ et H^+ .
- ✓ Les anti-aldostérone étant des stéroïdes de synthèse peuvent induire des troubles endocrininiens
- ✓ Quelques rares cas d'insuffisance rénale aigue ont été observés avec l'association triamterène - indométacine (AINS).

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

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

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

- **Propriétés pharmacocinétiques**

D'une manière générale, ces produits sont bien résorbés par voie orale. Ils sont soit actifs directement (**captopril**), soit transformés en métabolites actifs par dés estérification (**enalapril** transformé en enalaprilate actif).

Tous les IEC sont éliminés essentiellement par le rein. Les posologies doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale.

Leur demi-vie d'élimination et parallèlement leur durée d'action est variable d'un composé à l'autre, allant de moins de 3 heures pour le **captopril** à plus de 24 heures pour le **lisinopril**. Ils sont ainsi administrés en une ou deux prises par jour.

- **Propriétés pharmacodynamiques**

Ils inhibent la synthèse de l'angiotensine II et inhibent la dégradation de la bradykinine. Ils suppriment donc les actions de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone (rétention hydro-sodée) par la cortico-surrénale.

Ils inhibent l'augmentation induite par l'angiotensine II de la libération de noradrénaline (effet pré-synaptique), et l'effet de stimulation de la croissance cellulaire et de la production de collagène par les fibroblastes. La bradykinine a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de NO (oxide nitrique) et de prostaglandines vasodilatatrices. Ces effets sont donc favorisés par les IEC.

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques. La chute tensionnelle est d'autant plus importante que le système rénine angiotensine aldostérone est stimulé (comme par un régime hypo-sodé ou par un traitement diurétique). Cette propriété a d'ailleurs été utilisée pour tester le niveau de stimulation du système rénine angiotensine. L'effet hypotenseur ne s'accompagne pas généralement de tachycardie réflexe car d'une part l'hypotension induite reste modérée et d'autre part secondairement à la suppression de l'effet pré-synaptique de l'angiotensine II qui augmente la libération de noradrénaline.

Lors des traitements chroniques, les IEC s'opposent aux processus d'hypertrophie cardiaque et artérielle par inhibition des effets trophiques de l'angiotensine II. Cette action explique également les effets anti-athéromateux observés expérimentalement sur certains modèles expérimentaux. La réalité de cet effet chez l'homme reste cependant à démontrer.

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

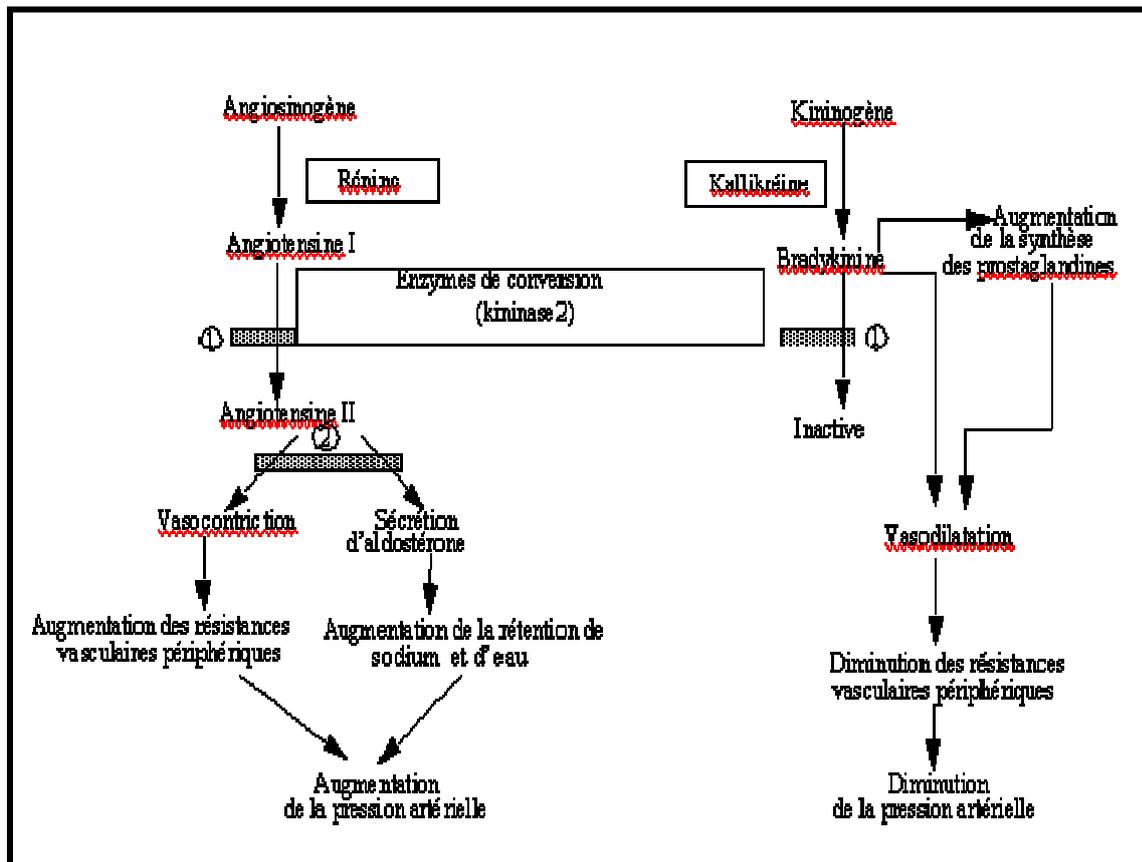


Figure 37 : Sites d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (1) : blocage de la conversion d'angiotensine I en angiotensine II et inhibition de la dégradation de la bradykinine

- **Effets indésirables**

- ✓ Risque d'insuffisance rénale en cas de sténose de l'artère rénale (car dans ce cas la vasoconstriction post-glomérulaire due à l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de filtration suffisante).
- ✓ Hypotension artérielle (expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé)
- ✓ Toux : elle est favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine.
- ✓ Angio-œdème : il s'agit d'un effet indésirable rare (< 1 %) mais potentiellement grave. Il met en jeu là encore très probablement la bradykinine. Il se traduit par un gonflement des tissus sous-cutanés de la face et du cou. En l'absence d'arrêt l'œdème peut s'étendre et mettre en danger la vie du patient.
- ✓ Hyperkaliémie : les IEC peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).

- ✓ Avec le captopril, une toxicité hématologique a été rapportée dans de rares cas : neutropénie, pancytopenie. Aux fortes doses utilisées initialement, des modifications du goût ont été observées.

IV. Vasodilatateurs

IV.1. Les antagonistes calciques

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

Ils ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage dépendants de type L (prédominants au niveau cardiaque et des fibres lisses par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones et de type T présents au niveau des glandes sécrétrices).

On distingue trois groupes dont les deux derniers sont représentés principalement chacun par une seule substance : les dihydropyridines (comme la nifédipine (Adalate*), la nicardipine (Loxen*), l'amlodipine (Amlor*)); les phenyl-alkylamines : le verapamil (Isoptine*); et les benzothiazépines : le diltiazem (Tildiem*).

- **Propriétés pharmacocinétiques**

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

- **Propriétés pharmacodynamiques**

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

- ✓ Au niveau des fibres cardiaques une réduction de l'entrée de calcium lors du potentiel d'action ce qui réduit la contractilité et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire. Au

niveau du nœud sinusal, le blocage des canaux calciques aboutit à une réduction de l'automaticité sinusale (baisse de la fréquence cardiaque). Donc effets inotrope, dromotrope et chronotrope négatifs.

- ✓ Une relaxation des fibres lisses vasculaires entraînant une baisse des résistances artérielles et donc une baisse de la pression artérielle.
- ✓ On obtient ainsi deux types de profil d'antagoniste calcique, selon que l'effet vasculaire ou que l'effet cardiaque est prédominant (dépendant de l'affinité de l'antagoniste calcique pour les canaux vasculaires et cardiaques).

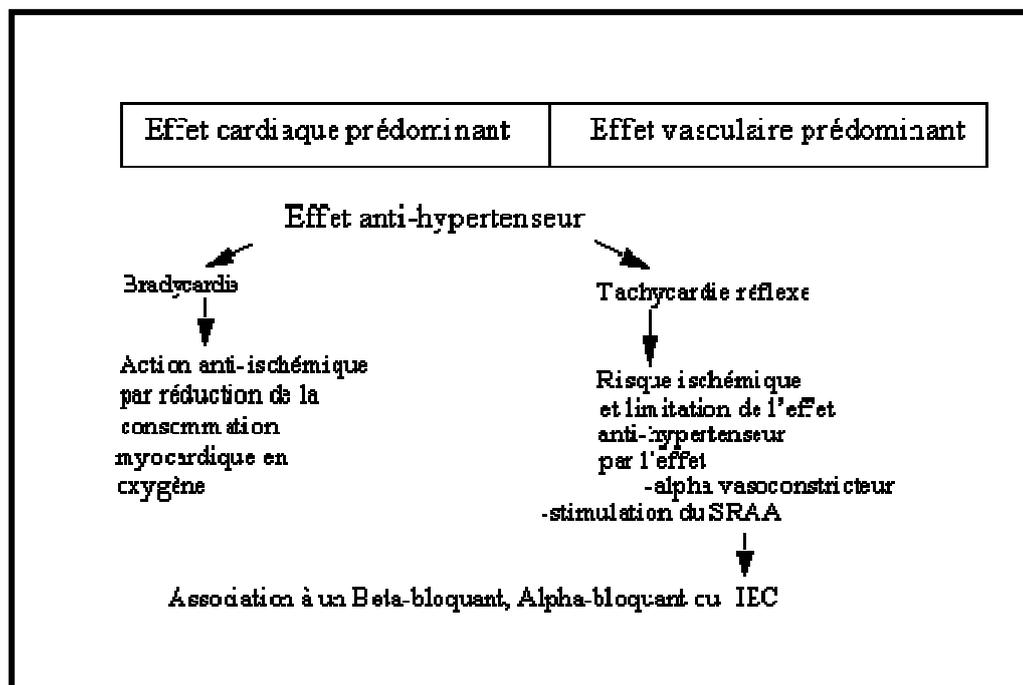


Figure 38 : profil d'antagoniste calcique

- Effets indésirables

- ✓ Hypotension artérielle (par excès d'efficacité)
- ✓ Œdème des chevilles :
- ✓ Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire avec le verapamil ou le diltiazem en cas de fragilité et d'hypersensibilité des cellules du tissu nodal cardiaque aux effets des antagonistes calciques.
- ✓ Constipation par effet relaxant intestinal

• Interaction et association

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

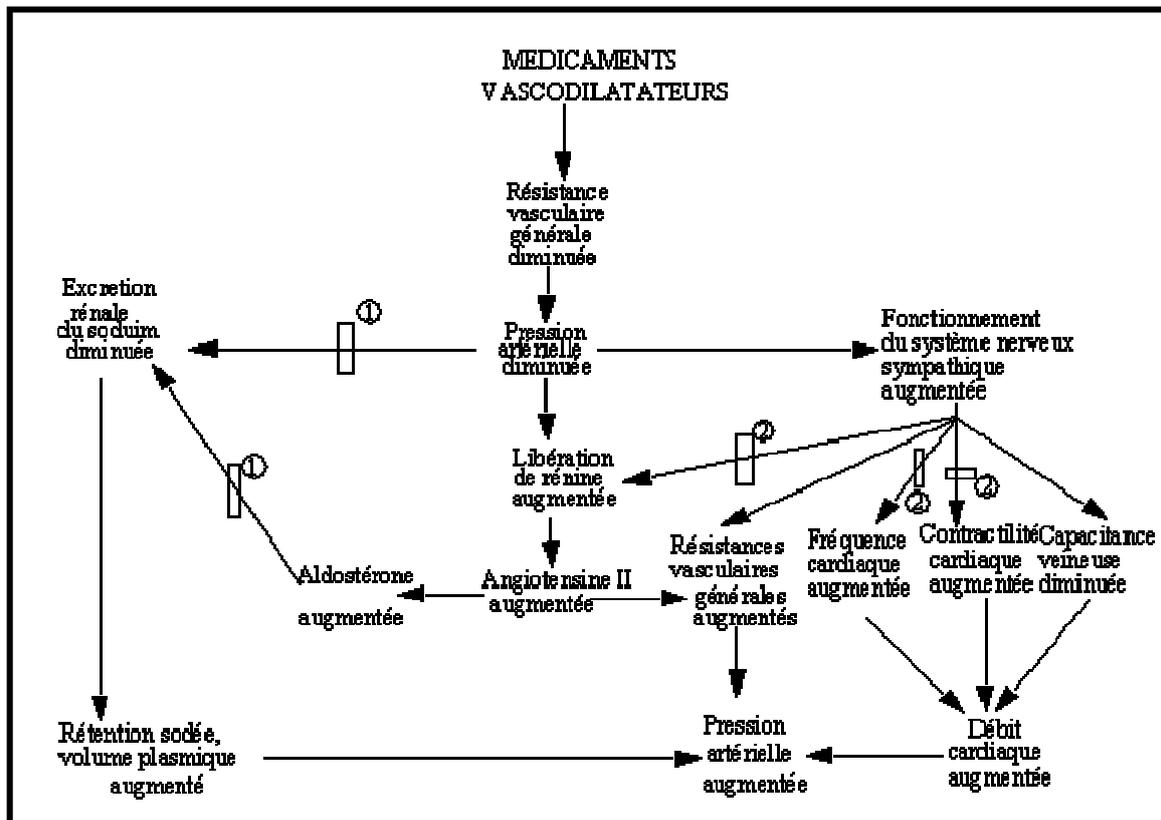


Figure 39: Interaction entre quelques classes de médicaments cardiovasculaires ; 1 : effet bloqué par les diurétiques, 2 : effet bloqué par les beta-bloquants

IV.2. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont utilisés pour leurs propriétés vasodilatatrices notamment dans le traitement des crises angineuses et dans l'insuffisance cardiaque.

Bien que la trinitrine, prototype du groupe, soit utilisée dans la fabrication de la dynamite, les préparations utilisées en médecine ne sont pas explosives !!

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

- **Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

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

- **Propriétés pharmacodynamiques**

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

Les dérivés nitrés relâchent tous les muscles lisses. L'action vasorelaxante s'exerce à tous les niveaux : artériel, artériolaire et veineux. Il en résulte une réduction plus ou moins brutale du retour veineux et une baisse de la pression artérielle.

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

- **Effets indésirables**

- ✓ Hypotension
- ✓ Céphalées (par vasodilatation)

- ✓ Tachycardie excessive par stimulation baro-réflexe

V. Médicaments inotropes positifs

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

V.1. Agonistes beta-adrénergiques

- **Propriétés pharmacocinétiques**

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

- **Propriétés pharmacodynamiques**

Les agonistes beta-adrénergiques induisent un effet inotrope important (augmentation de la force des contractions cardiaques du muscle cardiaque isolé pouvant atteindre 100 %), d'instauration rapide mais soumis à tachyphylaxie de par le phénomène de désensibilisation (réduction du nombre des récepteurs membranaires lors de la stimulation chronique).

Il s'accompagne d'un effet chronotrope positif surtout lorsque les deux types de récepteurs beta 1 et 2 sont stimulés. Avec l'isoprénaline, les résistances artérielles périphériques sont réduites secondairement à l'effet beta 2 vasorelaxant.

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

V.2. Inhibiteurs des phosphodiésterases

Amrinone, milrinone, enoximone (= composés bipyridines)

- **Propriétés pharmacocinétiques**

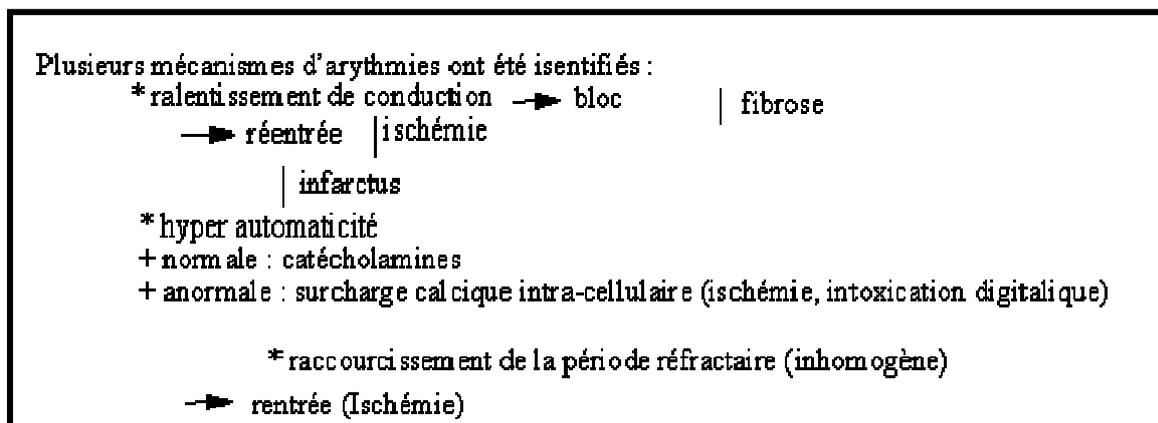
Par opposition aux agonistes beta-adrénergiques, ces substances ont une meilleure biodisponibilité par voie orale.

- **Propriétés pharmacodynamiques**

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

VI. Mécanismes et classification des troubles du rythme

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



- **Pronostic :**

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

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

Classification des Anti arythmiques

- **Classe I :** bloqueurs des canaux Na rapides (« stabilisateurs de membranes »)

- Classe II : beta-bloquants adrénergiques
- Classe III : substances prolongeant le potentiel d'action
- Classe IV : antagonistes calciques

VII. Hypolipémiants

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

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

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

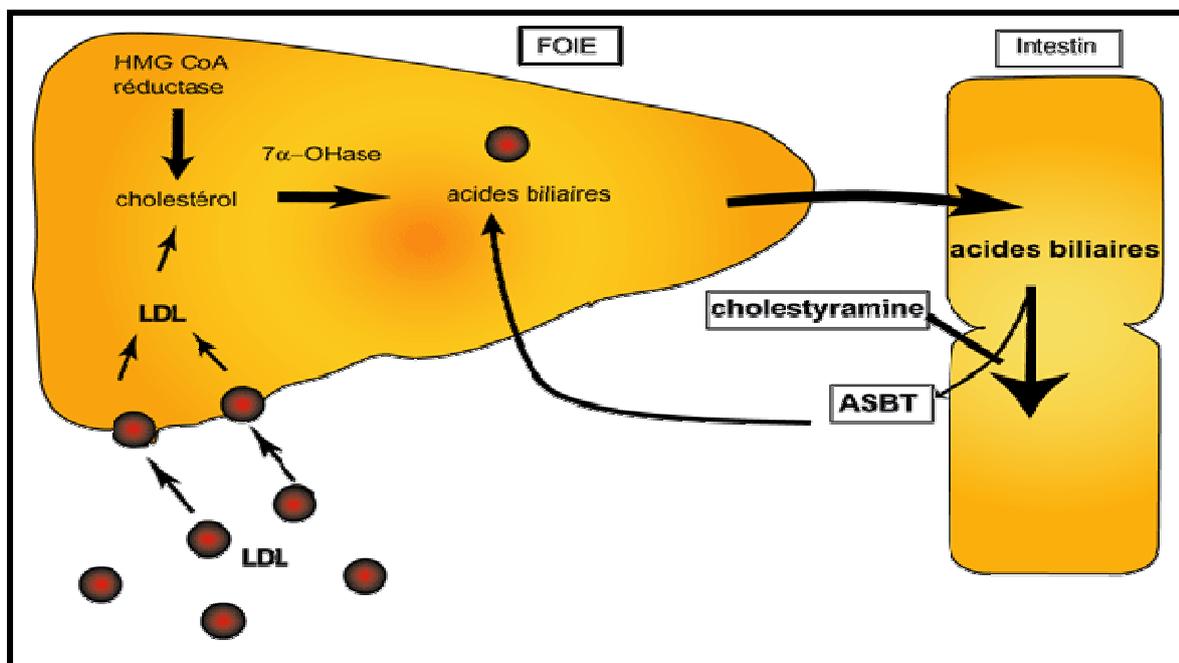


Figure 40 : Mode d'action des principales substances hypolipémiantes

ASBT = Apical sodium bile acid transporter

D'Après G. Luc, Thérapie 2000 ; 55 : 661-668

VIII. Médicaments de l'hémostase

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

- **Les Anti-coagulants** : héparine, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), anti-vitamine K, anti-thrombine (Hirudine), inhibiteurs du facteur X.
- **Les Anti-agrégants plaquettaires** : aspirine, ticlopidine, clopidogrel, persantine, anti GPIIb IIIa, inhibiteurs de l'adhésion plaquettaire, anti-thromboxane A2, (antagonistes et inhibiteurs de synthèse)
- **Les Thrombolytiques** : streptokinase, urokinase, activateur du plasminogène (rtPa)

VIII.1. Rappel des mécanismes de formation de la thrombose au niveau d'une lésion artérielle

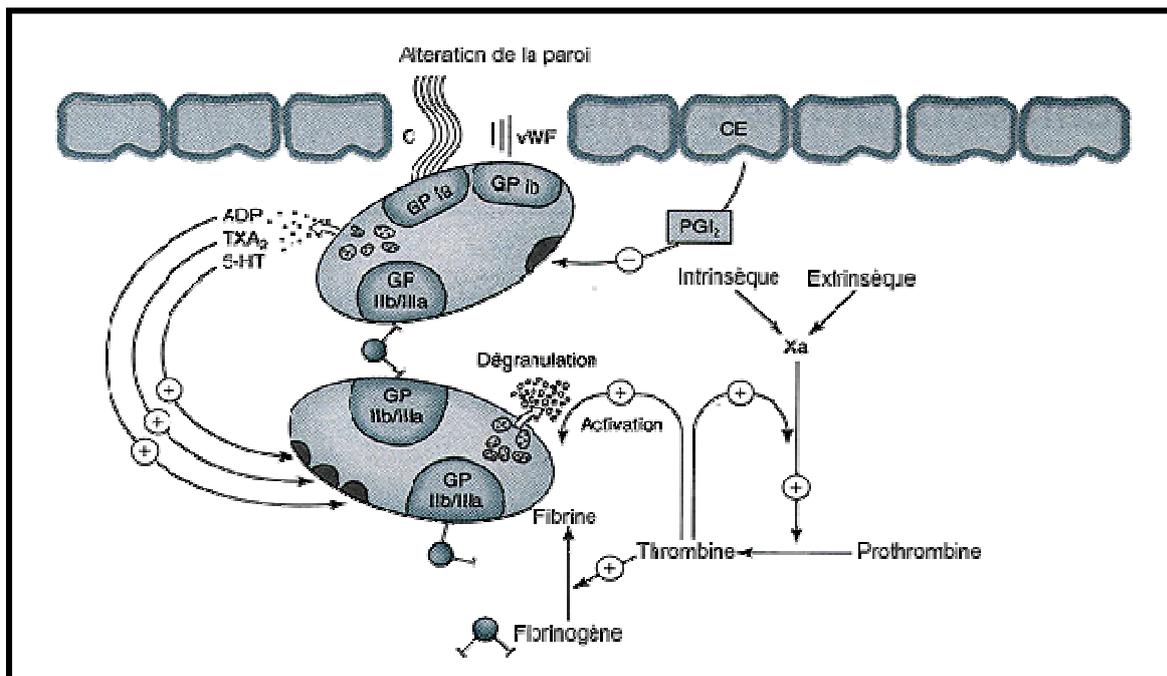


Figure 41 : Formation du thrombus au site de la paroi artérielle endommagée.

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

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

IX. Anti-agrégants plaquettaires

Les anti-agrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes moléculaires d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire : les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file est l'aspirine qui inhibent la voie du Thromboxane A₂, les inhibiteurs de la voie de l'ADP et les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa.

IX.1. Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire

(Uniquement de type COX 1)

- **Inhibition irréversible** : aspirine
- **Inhibition réversible** : anti-inflammatoires non stéroïdiens (flurbiprofène Cebutid)

Cette action est à l'origine de l'ensemble des propriétés pharmacologiques de l'aspirine : propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques.

Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A₂ et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase, l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne.

IX.2. Inhibiteurs de la voie de l'ADP

Dipyridamole (Persantine*), **Ticlopidine** (ticlid*), **Clopidogrel** (plavix*)

Le **dipyridamole** inhibe la production d'ADP par les plaquettes, ce qui inhibe l'une des voies de l'agrégation plaquettaire. Bien qu'il soit très actif in vitro, il s'est avéré peu actif in vivo aux doses utilisables et n'apporte d'efficacité qu'en association avec l'aspirine ou avec les AVK. Une association de dipyridamole 200 mg et d'aspirine 25 mg est commercialisée sous le nom d'Asasantine* mise sur le marché avec l'indication de prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

C'est également à fortes doses un vasodilatateur coronaire, par inhibition de la dégradation de l'adénosine.

IX.3. Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa du fibrinogène sur les plaquettes

Abciximab (Reopro*).

C'est un anticorps monoclonal inhibant la fixation du fibrinogène sur les plaquettes, bloquant ainsi la dernière étape essentielle de l'agrégation plaquettaire.

Il est administré (en association à l'héparine et à l'aspirine) en bolus intraveineux suivi d'une perfusion intraveineuse au cours des angioplasties coronaires à haut risque de complications thrombotiques en particulier lors d'implantation complémentaire de stent. Il est également indiqué au cours des syndromes d'angor instables chez lesquels une angioplastie coronaire est programmée, pour réduire la survenue d'infarctus du myocarde. Le principal risque rencontré avec son utilisation est le risque hémorragique.

X. Thrombolytiques

Streptokinase, Urokinase, activateur du plasminogène : **Alteplase, Reteplase**.

Les thrombolytiques lysent les caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène.

La streptokinase est une protéine qui se combine avec le pro-activateur du plasminogène. L'urokinase est une enzyme humaine synthétisée par le rein qui transforme directement le plasminogène en plasmine active.

Le plasminogène peut également être activé de façon endogène par les activateurs du plasminogène (t-PA). Ces activateurs activent de façon préférentielle le plasminogène lié à la fibrine, ce qui (en théorie) confine la fibrinolyse au thrombus et évite une activation généralisée. Le t-PA humain est fabriqué par génie génétique (altéplase et rétéplase).

- **Propriétés pharmacocinétiques**

Ces substances ne sont administrées que par voie intra-veineuse ou intra-artérielle par bolus suivi d'une perfusion continue de 24 à 72 heures selon les substances et les indications.

- **Effets indésirables**

Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation, avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intra-cérébrale.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Actualités pharmaceutiques N°339 ; Prise en charge de la douleur cancéreuse : Schéma général du traitement symptomatique de la douleur. 1996.
- Atlas de poche de pharmacologie. 2014. 4eme Edition
- Babacar. F , Elimane. M ; Analgésiques Morphiniques. 2000. Edition pharma
- Balin. M ; Le médecin, le patient et sa douleur. 1995. Edition Masson, Paris.
- Benzecri. JP ; Douleur, moyen et stratégie thérapeutique. 1979. Edition l'expansion.
- Claire. V, Fabien. C, Pascale. P ; Médicaments. 2013. Edition pharma-memo
- Cofer. M ; Prescriptions et Surveillance des anti- inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. 2011
- Denis. V D, et al. ; Guide pratique des médicaments Dorosz. 2020. 39eme Edition Malone
- Dominique.L.G et al. , Les médicaments les plus délivrés à l'officine. 2019. Edition Porphyre
- Gilles. A, Jean-Louis. C et al., Pharmacie clinique pratique en oncologie . 2016. Elsevier Masson. Pages: 344
- Katzung. BG ; Pharmacologie Fondamentale et Clinique.2009. 7ème édition Edition Piccin (Padoue - Italie) : 1150 pages
- Louise. C, Julie. D et al. ; Neuropsychologie. 2019. Elsevier Masson pages: 304
- Nicolas. M, Mathieu. M ; Pharmacologie. Jack Gangaumou Edition 2006.
- Paul M. Tulkens. Pharmacologie générale. 2012
- Paul M. Tulkens. Système gastro-intestinal. 2013
- OMS ; Médicaments essentiels-Liste modèle de l'OMS. 2010. 16^eme Edition Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique.

- Ousmane. D ; Effets et efficacités des antalgiques périphériques. Edition pharma 2000
- Samuel. L, Antoine. D, Philippe. F et al. ; Pharmacie clinique et thérapeutique. 2018. 5ème édition Elsevier Masson. Pages : 1192
- Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) ; Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. 2016. Elsevier Masson. Pages: 256