

PRESENTATION DU COURS

En troisième année nous avons fait, paraît-il, l'expérience de la pharmacologie fondamentale, la 4^e année sera différente, en fait on fera de la Pharmacologie Appliquée à la Thérapeutique, on verra des bases de physiologie et de sémiologie ainsi que la pharmacologie proprement dite de tous les médicaments utilisés dans telle ou telle pathologie.

Une précision non négligeable : Aucune formule chimique n'est à savoir : on n'est pas en Chimie Théra ! on ne parlera que du médicament déjà sous sa forme galénique.

Le poly est l'intégral du cours, il est remanié chaque année et Mme CHAMBA insiste sur l'intérêt de remplir l'évaluation du cours et TP.

Il serait préférable de prendre connaissance du cours avant de s'y rendre, car en fait il n'y a pas grand chose à recopier et ça serait tellement plus rentable ! (Mais personne n'y croit vraiment...). Cette année, le poly inclut des ordonnances, qui seront à commenter. Car justement l'examen du mois de Janvier sera un oral de 15 mn, dont 10 mn pour commenter une ordonnance sans aucune préparation, (Mise en condition du travail à l'officine), plus 5 mn pour une petite question de cours.

Dans le poly, pour les médicaments concernés on verra les RMO : Références Médicales Opposables, ce sont des règles de prescription particulières imposées aux médecins, les références du poly sont celles de fin 1993.

Sur une ordonnance, le médecin doit apposer : HR pour "Hors Références" et RT pour "Référence pour un traitement".

Si un médecin fait trop de prescriptions HR, il sera passible de pénalités. (Sanctions exigées par la Sécu).

A propos des TP et ED :

TP : nous ne sommes pas par binôme mais seul.

ATTENTION : Inscription obligatoire pour tous, le Mardi 11 Octobre 94 de 14 h à 16 h au Pavillon de Botanique :

- inscription aux 3 séances de TP (choix des dates)
 - 2 séances = simulation sur ordinateur
 - 1 séance "screening des psychotropes"
- + en Janvier : 1 séance complémentaire aux TP simulés.
- Vente du poly de TP (25 F). *
- L'organisation des ED se fera dans les mêmes créneaux horaires que les TP (surveiller l'affichage).

Les TP seront sanctionnés par une colle en Amphi au mois de Janvier.

(* Distribution du Mémo Med qui représente une aide et un complément du cours.)

Remarque : Au second semestre le cours de Pharmaco se a assuré par M. RENAUD (Neurophysiologie).

CHAP. I - LES MEDICAMENTS DE L'INFLAMMATION

Remarque : Pour chaque chapitre, on commencera par un paragraphe sur les généralités et la physiopathologie.

A - GENERALITES

Importance de cette classe médicamenteuse : AIS et AINS

ATTENTION : Il ne faut pas confondre inflammation ^{et infection. Le plus souvent l'inflammation est une} réaction de défense qui est positive (\neq l'infection) elle tend à rétablir l'homéostasie des tissus lésés.

Retenir les différentes séquences de l'inflammation :

- Initiation à partir du stimulus inflammatoire (= l'agent agressif) ce stade peut conduire à des nécroses tissulaires (Ex. : action mécanique \rightarrow écrasement des tissus) de là, libération de différents facteurs d'où les séquences proprement dites de l'inflammation.

Cf le schéma n°1

On distingue inflammation aiguë et chronique non pas par la nature des séquences mais par la variation de leur durée.

Exemple d'inflammation chronique : la polyarthrite rhumatoïde

1er stade : dit vasculaire

Il est à l'origine des signes cliniques : rougeur, oedème, douleur et en général : fièvre. Ces signes sont dus aux mécanismes de la phase vasculaire. On observe une vasoconstriction puis une vasodilatation qui entraîne une stase veineuse d'où une congestion plus une modification de la perméabilité capillaire et l'émission de facteurs chimiotactiques qui préparent la phase cellulaire : Apparition de cellules mono nucléées : Monocytes, lymphocytes, fibroblastes... On parle d'infiltration cellulaire.

2ème stade : dit cellulaire

Pour que la réaction se termine, il faut la suppression des éléments de l'inflammation : Activation de la réparation puis cicatrisation.

Remarque : Dans le cas d'une inflammation chronique la dernière phase ne se fait pas ou peu et il y a nécessité de l'aide des médicaments pour aboutir à la guérison.

(III) - Page 2

1) Les médicaments sont plus ou moins importants :

L'importance des amines biogènes est relative : quand Histamine et Sérotonine sont entravées par les anti-inflammatoires, cela n'empêche pas tout à fait l'inflammation de se propager.

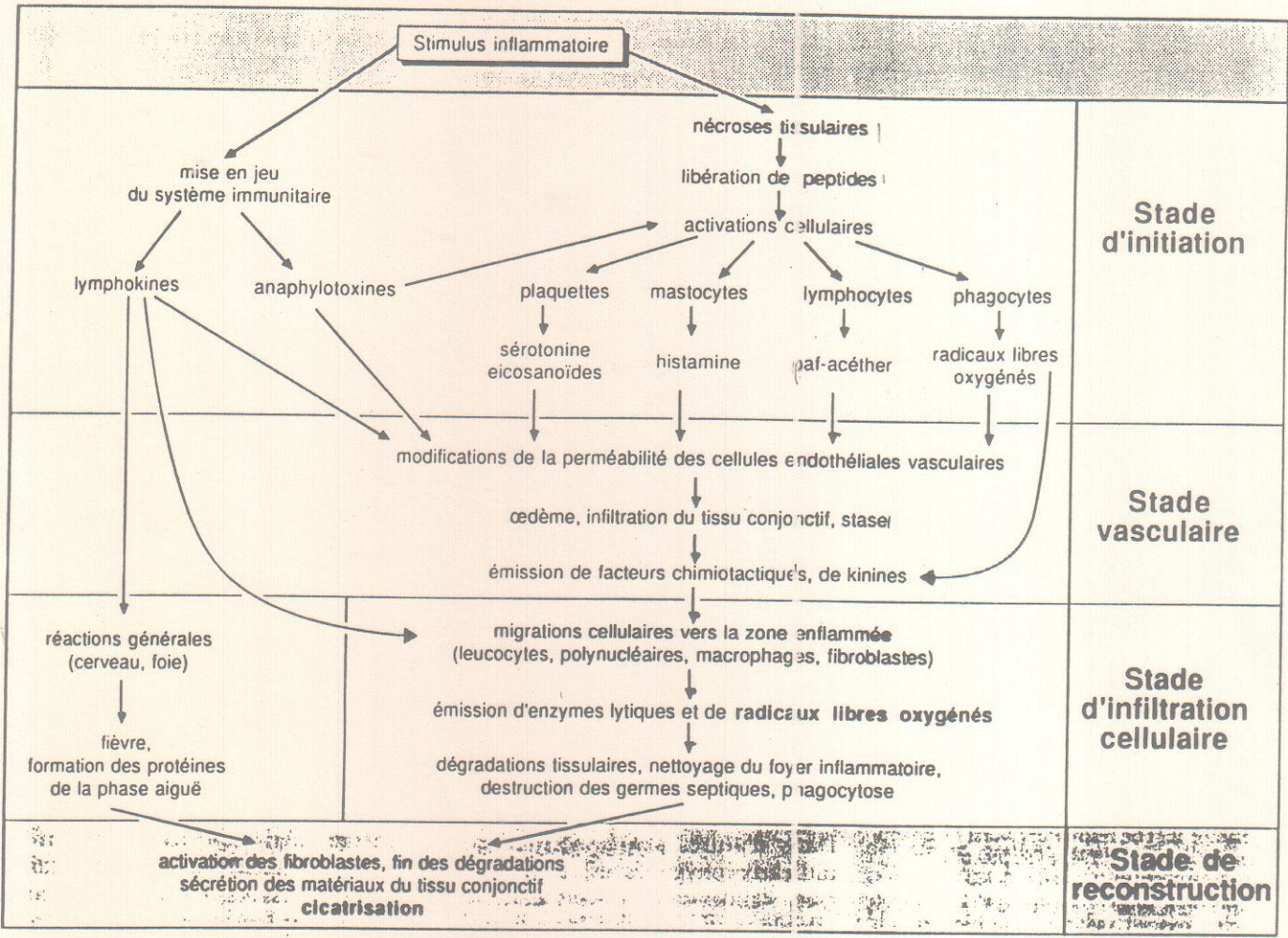


Figure 1. Schéma résumé de l'inflammation.

schéma n°1.

Les Eicosanoïdes sont beaucoup plus importants : les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens agissent beaucoup dessus.

Il faut savoir que les leukotriènes (LK) sont très importants dans l'inflammation dont l'asthme. Les leukotriènes sont les agents inflammatoires les plus importants et lorsqu'on a une action sur la production des prostaglandines et des leukotriènes on a un vrai rôle anti-inflammatoire.

2) Les médiateurs d'origine plasmatique apparaissent surtout dans la phase vasculaire.

3) Ces médiateurs préparent la phase de reconstruction.

B - LES AIS (page 4)

Cf page 3 : Les rappels sur le cortisol.

Il existe une sécrétion physiologique du cortisol.

Importance du cycle nyctémérale (dans 24 h) qui explique pourquoi on donne les dérivés corticaux le matin :

Minimum de sécrétion à 2 h du matin, pendant le sommeil, augmentation des sécrétions puis maximum vers 8 h.

Comme toutes les hormones cortico-surréaliennes (CSR), le cortisol subit un rétrocontrôle dépendant de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH)

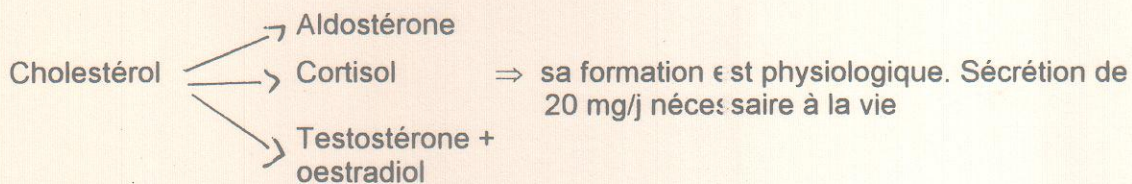
Cf schéma figure 1 page 3

Ainsi, si on donne du cortisol à 8 h du matin, on ne change pas le feed back négatif, il n'y a pas de variations du cycle.

Si on en donne à 20 h, on modifie complètement le feed back : on crée un rétrocontrôle.

Retenir donc, qu'on donne toujours les dérivés corticoïdes le matin. Cependant, en début de traitement on fractionne en délivrant les 2/3 de la dose le matin et 1/3 le soir.

Cf tableau du schéma 2' : Voie de synthèse des hormones CSR. Elles ont un squelette commun : le cholestérol.



I- 1 - Les produits

Cf schéma 2''

L'hydrocortisone = cortisol = l'Hormone physiologique.

On a modifié son squelette pour obtenir des effets légèrement différents.

On a vu que la synthèse du cortisol est proche de celle de l'aldostérone, donc pour les dérivés corticoïdes on a bien l'effet anti-inflammatoire recherché mais aussi un effet minéralo-corticoïde :

Action sur les récepteurs de l'aldostérone, action indésirable qu'on cherchera à minimaliser.

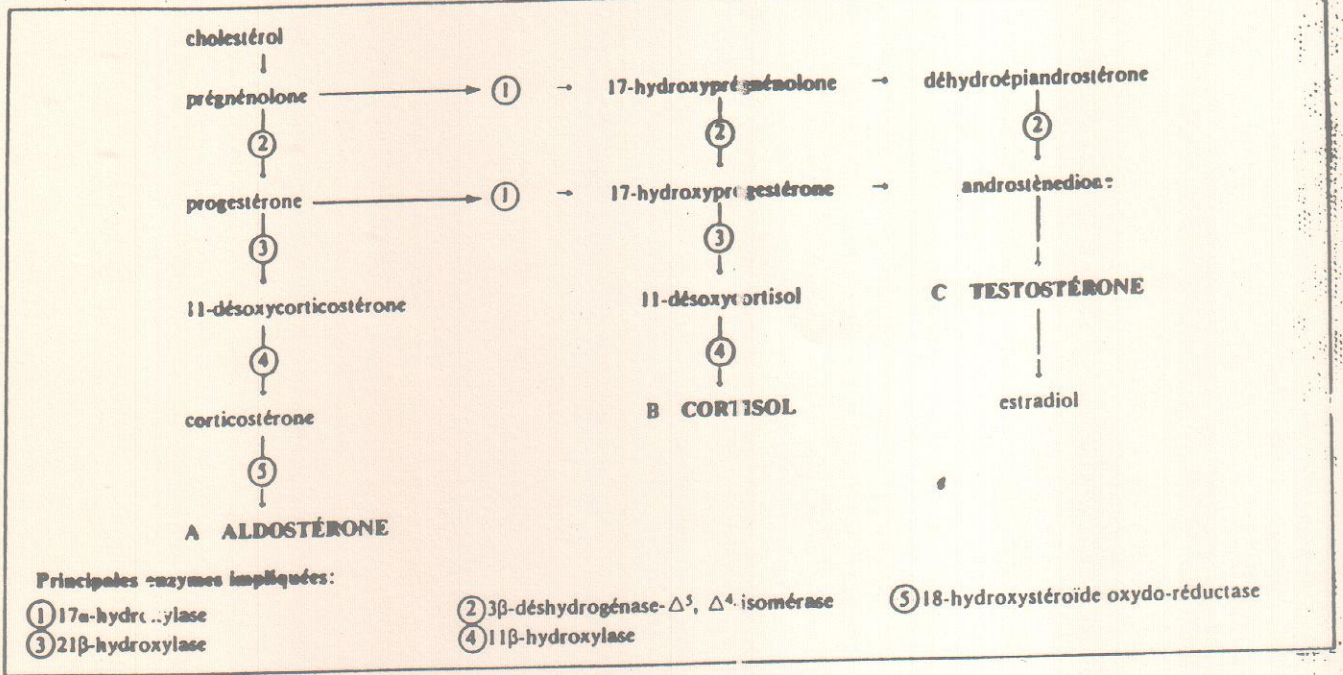
On aura en plus, un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les dérivés utilisés présentent ces 3 effets, sachant qu'on veut diminuer au maximum les deux effets indésirables

Rq: CRF = Cortico Releasing Factor

Tableau 1: Les trois principales voies de synthèse des hormones corticosurrénales chez l'homme

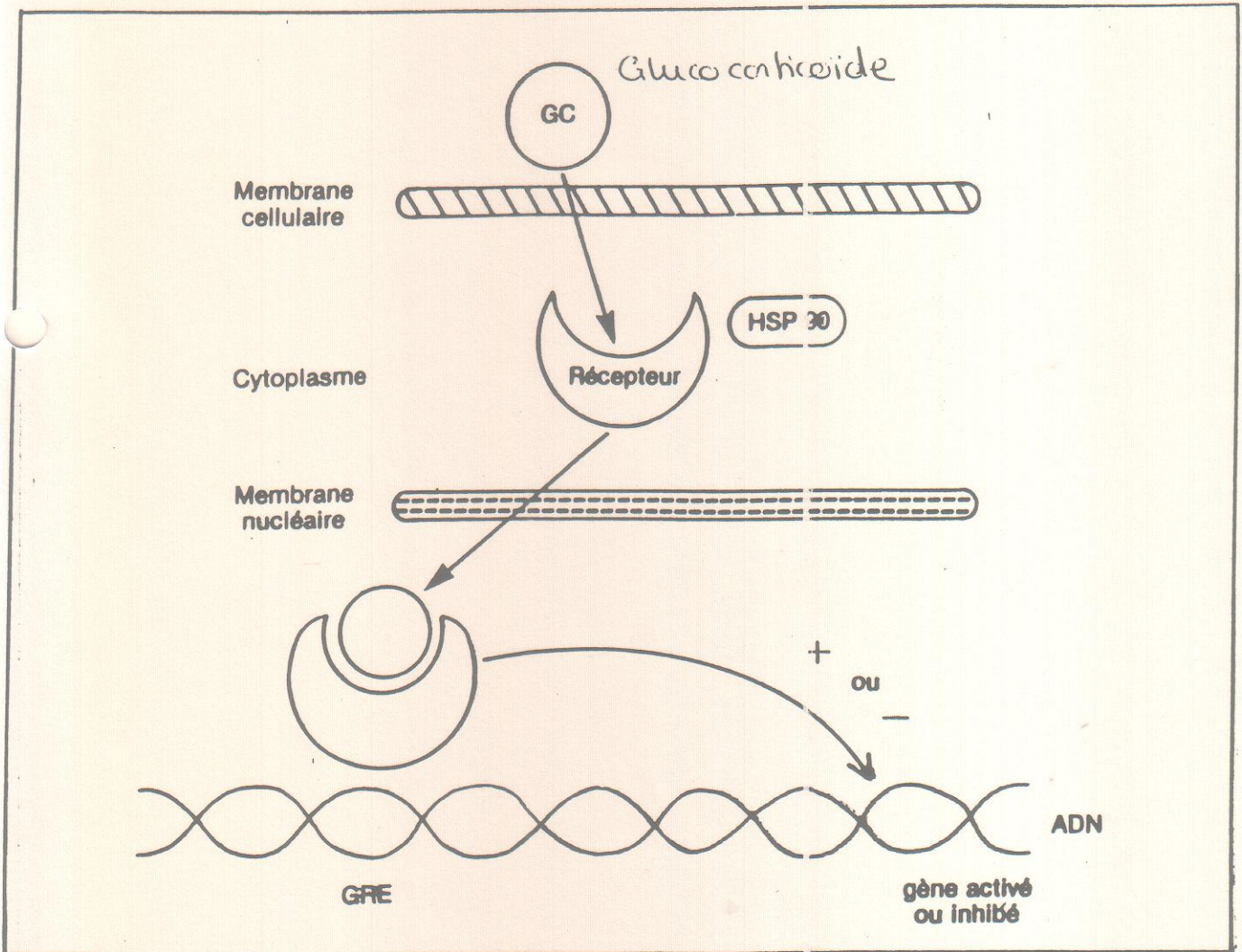
Schéma n° 2'



A: Voie de synthèse des minéralocorticoïdes.

B: Voie de synthèse des glucocorticoïdes.

C: Voie de synthèse des androgènes et des œstrogènes (cf. également Figure 1, ch. 32).

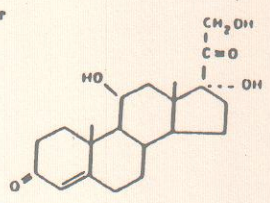


- Mécanisme d'action -

schema no 2

300

Hydrocortisone
Cortisol



11-OH

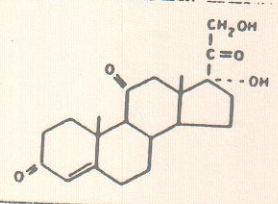
20

Effet court

1

20

Cortisone
Cortisonc



11-Ceto

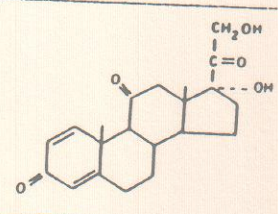
20

idem

0.8

25

Prednisone
Corti-K
Cortancyl
Inocortyl
Urtilone



Delta-1-cortisonc

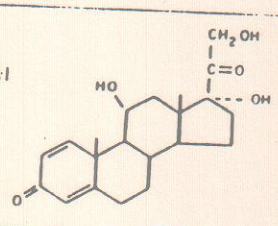
1+

idem

3.5

5

Prednisolone
Erbacort
Hydrocortancyl
Phortisolone
Prednietard
Roselone
Solupred



Delta-1-cortisol

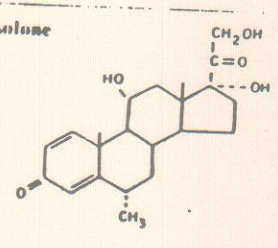
1+

idem

4

5

Méthylprednisolone
Médrol
Solu-Médrol
Dépo-Médrol



Delta-1-cortisol
Alpha-méthyl-6

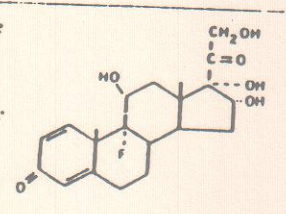
0

idem

5

4

Triamcinolone
Kenacort
Fédarol
Solutarol
Triamcinolone



Delta-1-cortisol
Alpha-F-9
Alpha-OH-16

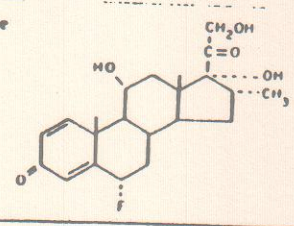
0

Effet intermédiaire

5

4

Paraméthasone
Dilar



Delta-1-cortisol
Alpha-F-6
Alpha-méthyl-16

0

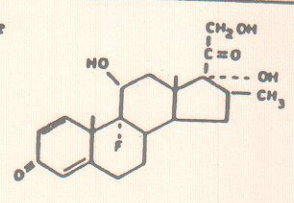
idem

10

2

Suite ci-après

Betaméthasone
Betnesol
Célestène



Delta-1-cortisol
Alpha-F-9
Béta-méthyl-16

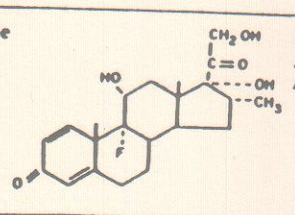
0

Effet prolongé
(supérieur à 36 h)

30

0.75

Dexaméthasone
Décadron
Solutécadron
Dectancyl



Delta-1-cortisol
Alpha-F-9
Alpha-méthyl-16

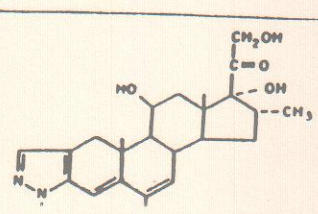
0

idem

30

0.75

Corticivazol
Alim
Dinster



0

Très longue

Action anti-inflammatoire (6)

0.30

Cf tableau page 5 du poly (Important)

L'hydrocortisone est la molécule de référence (effet AI = 1)
 Triamcinolone + fin en azone = Dérivés fluorés : leur effet anti-inflammatoire est considérablement augmenté, tandis que l'effet M.C. est annulé.

L'effet de freination est important sauf pour la triamcinolone, (donc ces dérivés fluorés perturbent l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils sont de préférence employés pour des traitements courts. Si on les emploie dans un traitement long, ils induisent une insuffisance surrénalienne.

⇒ les dérivés fluorés ont donc des effets secondaires distincts des autres dérivés.

Cf tableau page 4 du poly

La spécialité la plus utilisée = CORTANCYL®

La prednisone est souvent la référence pour comparer des traitements anti-inflammatoires

Remarque : Il faut retenir les DCI plus les spécialités
 Celles qui sont importantes :

SOLUPRED®

MEDROL®, particulièrement utilisé, administré en Bolus (intraveineuse d'un seul coup).
 On donne toujours une quantité importante : jusqu'à 1 g.

KENACORT RETARD®, le plus souvent pour des phénomènes allergiques (rhume des foins) permet une couverture de 2 à 3 mois.

+ BETNESOL® et CELESTENE®

DECADRON® et SOLUDECADRON®

Tous ces produits sont administrés par voie orale et voie injectable

ATTENTION : L'équivalence s'exprime en Effet anti-Inflammatoire.

2 - Pharmacocinétique

Les produits circulent liés à la transcortine (spécifique) et à l'albumine (si en excès, non spécifique).

Ces caractères sont peu importants car la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique n'a rien à voir avec la $\frac{1}{2}$ vie biologique.

Le mécanisme d'action des corticoïdes n'est pas direct (cf schéma 2') il y a fixation sur des récepteurs intranucléaires, de là, formation de protéines.

La $\frac{1}{2}$ vie biologique, qui caractérise l'effet biologique, n'est pas corrélée à la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique. Il est important de retenir la $\frac{1}{2}$ vie biologique.

Remarque : tout n'est pas encore parfaitement compréhensible. En effet, lors d'un choc (cardiaque, traumatique...) on donne des corticoïdes, il y a un effet instantané observé sans qu'on sache l'expliquer.

3 - Mécanisme d'action

Synthèse d'une protéine particulière : la lipocortine qui inhibe la PLA₂, donc, l'étape préalable à la formation des prostaglandines et leukotriènes. Il y a inhibition des 2 voies intervenant dans la genèse de l'inflammation → effet très Important.

Le mécanisme diffère de celui des AINS qui eux inhibent la cyclooxygénase, il y a donc toujours synthèse des leukotriènes.

C'est un point important dans l'asthme :

Dans cette indication, on ne donne Jamais d'AINS car :

- c'est une inflammation déclenchée par les leukotriènes et non les prostaglandines
- en limitant les prostaglandines, par un processus compensatoire on augmente la synthèse des leukotriène, ce qui aggrave le cas.

Par contre on prescrira les AIS qui agissent en amont.

Retenir qu'il est inutile de superposer AINS et AIS, ce type de prescription existe cependant quand on change de thérapeutique.

fin du cours du 06.10.94.

Remarque : Le Memo Med 94 qui vous a été donné lors de 'inscription aux TP, constitue un répertoire de la majorité des spécialités rencontrées.
C'est un complément de cours, pas toujours en accord avec l'enseignement ainsi des modifications pourront vous être signalées dans la Ronéo.

Page 5

3) Mécanisme d'action

Retenez que les glucocorticoïdes (G. C.) n'agissent pas au même niveau que les AINS ce qui explique que l'association AIS - AINS est illogique.

Page 6

4) Propriétés pharmacologiques

Elles sont très nombreuses, ce qui explique l'utilisation très répandue des glucocorticoïdes. Ces médicaments qui existent depuis quelques 40 ans connaissent un renouveau dans leur prescription depuis 10 ans surtout, car contrairement à leurs débuts on sait mieux éviter les effets secondaires, simplement par une meilleure utilisation.

a/ Effet anti-inflammatoire

C'est celui qui est à l'origine de la majorité des prescriptions.

Cf tableau p. 5 : cet effet est considérable pour les dérivés fluorés (en "thasone"), beaucoup plus que pour les dérivés naturels.

Cet effet se manifeste aux 3 stades de l'inflammation.

ATTENTION : Il est non spécifique c'est-à-dire qu'il ne supprime pas la cause de l'inflammation mais simplement ses symptômes. Ceci explique le fait qu'on n'arrête un traitement aux corticoïdes que lorsque la cause elle même a été soignée. (Dans le cas contraire on s'expose au risque de voir réapparaître l'inflammation).

On rencontre ce problème avec la PR : polyarthrite rhumatoïde, maladie dont on ne connaît pas exactement la cause et qui évolue par poussées inflammatoires, de manière inéluctable. Régulièrement (à chaque poussée) le malade est placé sous corticothérapie.

b/ Effet immunosuppresseur

A la fois - bénéfique : mis à profit dans les traitements anticancéreux (en association).
- néfaste : peut permettre à une infection sous-jacente de s'exprimer

Ainsi, on fait une IDR lors de l'instauration d'une corticothérapie au long cours car un sujet ayant fait une primo-infection peut développer une tuberculose.

S'il y a infection celle-ci sera traitée puisque antibiothérapie et corticothérapie sont compatibles.

c/ Effet anti-allergique

L'histamine qui est libérée lors de la dégranulation a un effet allergisant. Cet effet concerne les indications telles que l'asthme mais aussi toute manifestation allergique. On a recours à la voie intramusculaire ou sous-cutanée en cas d'urgence. On peut aussi utiliser des préparations retardes contre le rhume des foins, avec une protection sur une période de 2 à 3 mois.

d/ Effets métaboliques

Ils sont à l'origine de beaucoup d'effets secondaires, Lors de traitement au long cours ;

Action néfaste sur tous les métabolismes.

- Glucidique

Néoglucogénèse qui entraîne une hyperglycémie. Cette dernière entraîne elle-même une hyperinsulinémie réactionnelle ; mais en cas de traitement au long cours, les glucocorticoïdes provoquent une insulino-résistance ce qui aggrave la situation. On observe une très forte diminution de l'utilisation du glucose. Dans ce cas, on continue les glucocorticoïdes car l'indication est toujours valable, et on essaie de traiter l'hyperglycémie par insuline (malgré l'insulino-résistance).

- Lipidique

Globalement on a une lipolyse qui entraîne une hypercholestérolémie. Cela apparaît surtout lors de traitement au long cours, et on observe une répartition spécifique et anormale du tissu adipeux due au fait que les adipocytes des extrémités et ceux du tronc et de la face ne sont pas également sensibles à l'action des glucocorticoïdes sur les lipides. Au niveau du tronc les adipocytes vont se gonfler de lipides donnant notamment un "buffalo neck" = cou particulièrement épais.

Quelquefois, la corticothérapie peut révéler un diabète ou une hypercholestérolémie (chez le sujet prédisposé).

- Protéique

Augmentation du catabolisme. Cela entraîne une fonte musculaire qui contraste avec la répartition adipeuse (cf précédent paragraphe)

N.B. : • au niveau de la peau : atrophie cutanée = vieillissement précoce.
• ostéoporose : due à l'action combinée sur ;

- protéines (l'ostéoporose)
- métabolisme phosphocalcique. Elle apparaît en cas de traitement au long cours ; les premiers os touchés sont les vertèbres (tassement vertébral) d'où la surveillance de la taille.
- Métabolisme phospho-calcique
perte calcique.
- * - Hydroélectrique = effet minéralo-corticoïde.
Cet effet est plus ou moins important selon le dérivé (cf tableau p. 5).
Cela amène à conseiller un régime sans sel pour éviter l'œdème. (vente en officine de sel diététique sans Na. Ex. : Bouillet®)

* Métabolisme

Page 7

e/ Autres effets

N.B. : inhibition de la prolifération cellulaire : c'est une des raisons de leur prescription dans les protocoles anticancéreux.

Les autres étant : 1 - immunosuppression
raison 2 - action anti-inflammatoire

(En effet une inflammation qui apparaît autour d'une tumeur peut en gêner le diagnostic).

3 - L'euphorie peut être aussi mise à profit dans les traitements anticancéreux. Si l'effet euphorisant devient trop important il devient indésirable car provoque des insomnies.

4 - Enfin, l'action antiémétisante permet de réduire les vomissements dus à la chimiothérapie.

N.B. : Une découverte plus récente est celle de l'action purement antalgique (sans être anti-inflammatoire) des glucocorticoïdes qui promet de nombreuses prescriptions à venir. En particulier en cas de sciatiques.

5) Indications

Elles sont très nombreuses.

- *Rhumato*

Les glucocorticoïdes sont le traitement symptomatique de choix. Ils permettent d'améliorer les signes cliniques mais ne retardent pas l'évolution de la maladie. (Ex. : P.R.)

- *Dermato*

Indication dans les eczémas allergiques : Dermocorticoïdes uniquement (les corticoïdes par voie générale sont inutiles).

- *Allergo*

Très important. Dès qu'on aura un asthme sévère on aura toujours des corticoïdes.

- *Traitement substitutif*

Cas particulier : Lorsque la synthèse normale du cortisol n'a plus lieu on donne son équivalent = 20 à 30 mg/jour.

Dans ce cas il n'y a pas de régime particulier à suivre.

6) Effets indésirables

Ils sont de 2 catégories - apparition précoce
- apparition tardive

A ce propos on distinguera les 3 types possibles de traitement.

- cure courte : moins de 10 à 15 jours

- cure longue : plus de 15 jours (de 6 mois, 2 ans... à vie), indiquée en rhumato par exemple, ou sous forme d'aérosol antiasthmatique.

- CIVA corticothérapie intraveineuse d'assaut.

Ici, on utilise la **Méthylprednisolone (Solu-Médrol®)** à très forte dose.

A titre indicatif, une dose forte d'entretien = 1 mg/kg/jour.

Ici on perfuse en intraveineuse lente jusqu'à 1 g/jour :

- soit en injection unique
- soit en initiation puis relais par voie orale

N.B. : Pour une prise il n'y a donc pas de dose maximale, un surdosage en une fois n'est pas possible.

Le risque de surdosage apparaît lors de traitement au long cours, et provoque les effets indésirables.

D'ailleurs en traitement d'entretien on essaie toujours de se placer à la Dose Minimale Efficace (qui engendre le moins d'effets secondaires possible).

On commence en général par une dose forte puis on diminue. (on ne verra jamais l'inverse : dose faible au départ puis augmentation progressive).

- Effets d'apparition précoce

Ils peuvent survenir dans 2 types : traitement - au long cours
- en cure courte

RETENIR : la corticothérapie contrairement aux AINS n'est pas agressive pour le tube digestif. Evidemment il faudra surveiller un malade présentant un antécédent d'ulcère. (endoscopie gastrique).

- Risque infectieux

Uniquement s'il existe une infection sous-jacente, auquel cas on traite par des antibiotiques.

- Euphorie

Elle peut être une caractéristique appréciable.

Les cas de psychoses sont rares et concernent surtout les personnes âgées.

- En cas de forte dose, et de manière imprévisible, on peut rencontrer une nécrose de la tête des os.

A **RETENIR** : globalement, effet dopant des glucocorticoïdes.

Page 8

- Effets d'apparition tardive

Ils sont d'autant plus marqués que la dose est forte.

Ainsi en régulant les posologies on peut les limiter.

N.B. : Les vergetures une fois apparues sont irréversibles (autant essayer de les prévenir !).

Lors d'abus de dermocorticoïdes on constate des ecchymoses,

Une peau "papier cigarette" : très fragile, qui peut se déchirer par frottement. Ces effets sont plus fréquents avec les dérivés fluorés alors qu'on les rencontre peu avec l'hydrocortisone par exemple.

Effets osseux : le risque d'ostéoporose lors de forte dose ou de plus faible dose sur longue durée oblige à une surveillance clinique du sujet (taille).

Chez l'enfant on propose une administration 1 j/2 qui permettrait d'éviter les troubles de croissance (mais certains médecins soutiennent l'idée que d'un jour à l'autre l'inflammation peut se redévelopper et donc cette posologie n'est pas unanime).

- **Accidents de sevrage**

→ **Rebond** : il s'explique par la nature symptomatique de l'action des glucocorticoïdes. Si la cause n'est pas éliminée, l'inflammation peut réapparaître.
On conseille un arrêt très progressif de la thérapie aux glucocorticoïdes.
Plus le traitement a duré, plus la phase de sevrage sera longue.
On adopte le principe de diminuer de 10 % la dose par paliers de 15 jours.

→ **Insuffisance surrénalienne**

Elle est due à l'action freinatrice des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (cf tableau p. 5).

Elle est plus importante avec les dérivés fluorés qu'on ne donnera ^{donc} jamais en traitement au long cours.

Pour palier à cette insuffisance, on donne 20 à 30 mg/j d'hydrocortisone, pendant 15 jours, là, soit la glande médullo-surrénale "repart" et on stoppe les glucocorticoïdes soit elle s'arrête définitivement et on doit prévoir un traitement substitutif à vie.

Cette insuffisance se repère par 3 signes principaux :
- asthénie
- troubles digestifs
- chute tensionnelle

Dernière remarque : une phase de sevrage est systématique dès que le traitement dépasse 8 jours.

7/ Contre-indications

Aucune !

Certaines précautions existent avec - diabète
- hypercholestérolémie

ainsi, si le diabétique était sous sulfamides hypoglycémisants on le placera plutôt sous insuline pour mieux contrôler la glycémie.

La grossesse n'est pas une contre-indication ; on notera simplement que si la mère reste sous glucocorticoïdes les 9 mois, l'enfant sera de poids inférieur à la normale, mais sans incidences fonctionnelles.

9/ Modalités d'un traitement corticoïde

a/ Long cours

Concerne le plus souvent les indications en rhumatologie.

L'examen clinique initial est important pour le suivi de la bonne tolérance du traitement et l'ajustement des doses.

L'examen ophtalmologique se justifie par la possibilité de développement d'une cataracte.

La radio pulmonaire est faite de manière systématique dans certains hôpitaux, ainsi qu'une IDR (intradermo réaction) (voir risque de tuberculose si primo-infection antérieure.)

N.B. - Le sujet peut aussi développer une parasitose. (effet immunosuppresseur).

- La radio du rachis lombaire permet de surveiller l'éventuel tassement vertébral.
Au début la surveillance se fait à raison d'un bilan par semaine, puis par périodes de 6 mois ensuite.

Phase d'attaque

On commence toujours le traitement par une forte dose.

C'est-à-dire 2 à 3 mg/kg/j d'équivalent cortisone, soit pour un sujet de 60 kg, plus de 100 mg /jour ; cela pendant une courte durée au cours de laquelle on fractionne la dose en : 2/3 le matin
1/3 le soir

N.B. : Pendant cette phase on ne tient donc pas compte de la chronothérapie (respect du cycle nyctéméral).

Par la suite on diminue la dose totale en supprimant en premier lieu la prise du soir.

Phase d'entretien

dose forte 1 mg/kg/j

- moyenne 0,5 mg/kg/j } d'équivalent
- faible 0,1 mg/kg/j } cortisone

ATTENTION : Si on utilise un autre dérivé que la cortisone il faut adapter les doses : par exemple on diminue d'un facteur 4 pour la prednisone.

Pour savoir quand diminuer les doses on se base sur :

- les signes cliniques = tolérance
- la vitesse de sédimentation = index du niveau d'inflammation

Remarque : Mesure de la vitesse de sédimentation :

On place le sang dans un capillaire gradué, on laisse sédimenter naturellement. Selon la hauteur atteinte on sait s'il y a inflammation ou non.

Ainsi, on peut dire que l'inflammation est suffisamment diminuée si VS 1ère heure est inférieure à 20 mm; on peut diminuer les doses.

Phase de sevrage

Quand on décide l'arrêt de la corticothérapie, il faut prévoir une longue période de diminution progressive.

Pour un traitement au long cours on adopte plutôt la voie orale car on dispose de nombreux dosages qui permettent d'ajuster la posologie.

La voie intraveineuse sera plutôt réservée à l'urgence.

La voie intramusculaire est peu employée (Ex. : Kenacort Retard).

b/ Cure courte

Rappel : pas d'effets indésirables d'apparition tardive.

De plus, il n'y a quasiment pas d'effets précoces non plus.

Indication : ORL : à ce sujet beaucoup de médecins prescrivent automatiquement l'association antibiotique-anti-inflammatoire (AIS ou AINS).

Or, s'il est vrai que les pathologies ORL provoquent souvent une inflammation celle-ci disparaît en même temps que sa cause par simple traitement antibiotique.

Ainsi existence d'une RMO qui dit que :

"la prescription d'un anti-inflammatoire ne doit pas être systématique mais seulement en cas de facteurs de risque particulier".

Exemple d'une prescription type. Cas de poussées importantes de PR.

Cf ordonnance n° 3.

- 7 premiers jours 80 mg Solupred soit environ 400 mg d'hydrocortisone.

C'est donc une dose très importante = phase d'attaque

La quantité très importante ne pose pas de problème car elle est donnée pour peu de temps.

On note le fractionnement en 2 prises au départ : 50 mg le matin et 30 mg le soir puis la suppression de la prise du soir avec augmentation de la prise du matin (pour respecter la diminution très progressive de la dose.)

Dans cet exemple, la dernière dose prescrite est de 25 mg/j ce qui est une dose forte d'entretien.

Vraisemblablement cette ordonnance a été suivie d'une autre car on ne pourrait envisager un arrêt net de la corticothérapie à ce niveau-là.

ORDONNANCE N°3

HÔPITAL ÉDOUARD HERRIOT

Place d'Ansonval
69637 Lyon cedex 03
Tél. 78.53.81.11

N° FITNESS : 690 783 154



Hôpitaux de Lyon

Le 5 Avril 1993

Service de
CLINIQUE MÉDICALE A
Professeur Jean PASQUIER
Médecin Sylvie DEMOLOMBE BAGUE

Service de Médecine Interne
Téléphone : 72.34.46.41
N° de hospitalisation H 1 : 72.34.46.43
H 2 : 72.34.46.44

Madame Marie

PRESCRIPTION :

Prendre régulièrement chaque jour :

Du 5 au 11 Avril 93 :

SOLUPRED 20 : 2,5 cp le matin soit 50 mg + 1,5 cp le soir soit 30 mg soit au total : 80 mg.

Du 12 au 18 Avril 93

SOLUPRED 20 : 3,5 cp le matin soit 70 mg.

Du 19 au 25 Avril 93 :

SOLUPRED 20 : 3 cp le matin 60 mg.

Du 26 Avril au 2 Mai 93 :

SOLUPRED 20 : 2,5 cp le matin + SOLUPRED 5 : 1 cp soit 55 mg.

Du au 3 au 9 Mai 93 :

SOLUPRED 20 : 2,5 cp le matin soit 50 mg.

Du 10 au 16 Mai 93 :

SOLUPRED 20 : 2 cp + SOLUPRED 5 : 1 cp le matin soit 45 mg

Du 17 au 23 Mai 93 :

SOLUPRED 20 : 2 cp le matin soit 40 mg.

Du 24 au 30 Mai 93 :

SOLUPRED 20 : 1 cp + SOLUPRED 5 : 3 cp le matin soit 35 mg.

Du 31 Mai au 6 Juin 93 :

SOLUPRED 20 : 1 cp + SOLUPRED 5 : 2 cp le matin soit 30 mg.

Du 7 Juin 93 au 13 Juin 93 :

SOLUPRED 20 mg : 1 cp + SOLUPRED 5 : 1 cp le matin soit 25 mg.

Docteur Pierre
Assistant Chef de Clinique:

HÔPITAL ÉDOUARD HERRIOT
CLINIQUE MÉDICALE A
69637 LYON CEDEX 03

Hospices Civils de Lyon

Requis H E - 04/92
60-8-48

Page 10

II - LA CORTICOTHERAPIE PAR VOIE LOCALE

Beaucoup de spécialités sont utilisées.

1/ Infiltration intra-articulaires

Cela concerne les dérivés non fluorés et les fluorés.

- N.B. : A savoir :
- Altim[®] cortivazol
 - Célestène chronodose[®] bétaméthasone
 - Hexatrione[®] triamcinolone
 - Kenacort Retard[®] triamcinolone

Pour ce dernier : Kénacort R, la prescription majeure reste en allergologie.

b/ Indications

Quelles qu'elles soient, des précautions sont à respecter :

- asepsie complète lors de l'infiltration : on y parvient par du matériel à usage unique.
- en cas d'infection déclarée : la traiter puis injecter le corticoïde.

c/ Contre-indications

- Jamais d'infiltration
- en cas de prothèse
 - en cas d'inefficacité d'une précédente injection

L'effet anti-inflammatoire lors d'infiltrations est retardé à cause de la forme galénique du médicament : suspension de micro-cristaux qui peuvent entraîner eux-mêmes une inflammation. Ensuite, l'effet anti-inflammatoire a lieu, et ce pendant une période de 2 à 3 mois (il est donc inutile de pratiquer des infiltrations à 15 jours d'intervalle comme on le voit parfois ; rapprocher les infiltrations alors que la corticothérapie n'est pas efficace, ne sert à rien).

Page 11

2/ Les dermocorticoïdes

Ils représentent un nombre considérable des ordonnances vues à l'officine. Le rôle du pharmacien est important dans l'explication des modalités de traitement.

4 classes qui répartissent les spécialités selon l'activité. Cf tableau p. 11.

Différentes formes galéniques sont rencontrées.

Pour une même spécialité, l'activité sera la même quelque soit la forme :

- crème : caractère aqueux
- pommade : caractère gras
- lotion

La prescription de telle ou telle forme dépendra seulement de la localisation et de la nature de la lésion.

Tableau IV page 11.

Classe I : activité la plus forte - spécialités prescrites par les dermatologues, uniquement à indications bien particulières.

Diminution de l'activité de la classe I à IV.

Ce classement est possible car il existe une corrélation entre activité anti-inflammatoire et effet vasoconstricteur.

b/ Cf schéma 1 : activités pharmacologiques des dermocorticoïdes

3 effets :

- vasoconstriction : elle est directement proportionnelle à l'activité anti-inflammatoire. On réalise donc des test in vitro pour classer les médicaments.
- diminution de synthèse des cellules épidermiques basales
- diminution de synthèse du collagène et fibres élastiques.

En cas d'abus des dermocorticoïdes (D.C.) on voit donc apparaître des vergetures par rupture des fibres de collagène.

En fonction de leur activité, l'utilisation des dermocorticoïdes sera différente.

Cette activité dépend : - du principe actif lui-même
- de l'excipient ; cf tableau p. 11

La bétaméthasone selon l'excipient est dans 2 classes : si l'excipient est le PEG la spécialité est Diprolène® et appartient à la classe I. Ceci est logique car le PEG facilite l'absorption de la bétaméthasone. Betneval®, autre spécialité de bétaméthasone, se trouve elle dans la classe II.

ATTENTION Règle à retenir : pas de dérivés fluorés sur le visage (l'absorption y est importante or ces dérivés provoquent plus d'effets secondaires.

Finalement peu de produits peuvent être appliqués sur le visage et sont à connaître.

- Hydracort® : hydrocortisone Classe IV
- Locapred® et Tridésoneit® : désoside Classe III
- Efficort® et Locoïd® : hydrocortisone classe II

ATTENTION : A savoir : les non fluorés cités dans le tableau .

N.B. : Quand on commence on donne toujours le produit d'activité la plus forte nécessaire puis : - soit on espace les applications (pas facile à faire admettre au malade)
- soit on remplace par un produit d'activité moindre ,

L'activité est variable selon la région d'application car le degré d'absorption est lui-même variable, voir schéma 2.

L'absorption est minimale au niveau des pieds, chevilles, paumes... devient maximale au niveau du scrotum et des paupières.

Là où l'absorption est importante on n'appliquera pas de produits à forte activité.

De plus, l'utilisation chez le bébé sera plus délicate ; il est tout à fait possible de voir les effets indésirables de la voie générale par traitement aux dermocorticoïdes lors d'applications immodérées, à cause des couches qui produisent le même effet qu'un pansement occlusif = absorption multipliée par 10 !

Une application par jour est suffisante car la peau se comporte comme un réservoir et assure le relargage du p.a.

c/ Indication

- Exemple d'eczéma de contact : cf photo cheville.

Type d'eczéma de contact (toujours allergique) en phase vésiculeuse. La seule prescription efficace est la voie locale. Ici on prescrit un dermocorticoïde de classe II, une application par jour, 10 jours puis un dermocorticoïde de classe III, une application par jour, 8 jours puis 1 par jour sur 2 jusqu'à 1 jour/semaine

Remarque :

Il ne faut pas confondre l'écoulement de lymphes d'une vésicule ouverte avec une infection. A ce sujet les spécialités d'association anti-inflammatoires-antibiotiques ne sont pas très prescrites puisque s'il y a une infection, on traite par une antibiothérapie par voie générale, et non locale, ce qui est plus efficace.

- Lichenification et psoriasis sont des maladies difficiles à traiter, qui reviennent fréquemment.

Page 12**d/ Effets indésirables**

Les plus importants sont notés en caractères gras.

- atrophie cutanée - L'atrophie du derme étant irréversible.

- dermatite rosacéiforme

cf photo figure 8

Problème : cet érythème qui apparaît à cause d'un abus de dermocorticoïdes ne disparaît également qu'avec ces mêmes dermocorticoïdes ⇒ cercle vicieux.

Un sevrage très progressif sera nécessaire pour en venir à bout.

N.B. : : L'infection cutanée est relativement rare alors qu'atrophie et dermatite sont fréquentes à cause de la mauvaise utilisation des dermocorticoïdes.

Les effets indésirables de la voie générale peuvent survenir : - chez l'enfant

- si pansement occlusif

e/ Règles

L'ordonnance doit mentionner le nombre de tubes pour donner une idée au patient, de la quantité à appliquer.

3/ Autres présentations

- Collyres : cf Memomed pour information.

- Aérosol : cf étude de l'asthme plus tard.

Page 13**C - LES AINS**

A l'origine ils ont été synthétisés pour remplacer la corticothérapie (on voulait éviter les effets indésirables).

Aujourd'hui cela représente 60 millions de boîtes par an en France sans compter l'aspirine qui totalise à lui seul 50 millions de boîtes/an.

Tableau V p. 14.

Classement des spécialités en différents groupes.

Tous les AINS (parmi lesquels on entend l'aspirine) ont le même mécanisme d'action et donc présentent les mêmes effets indésirables, qui seront plus ou moins importants selon la structure chimique.

N.B. : les troubles digestifs sont communs à tous les AINS.

Rappel : comme les AIS, les AINS sont des médicaments symptomatiques qui ne suppriment pas la cause de l'inflammation.

Groupe 1 : phénylbutazone : réservée aux affections rhumatismales sévères

Groupes 2 et 3 : Le nombre de prise/24 h dépend de la durée d'action.

Indiqués en rhumatologie et autres (ORL, gynécologie).

Groupe 4 : **Attention** à savoir.

Ibuprofène } dose x → anti-inflammatoire

Fénopropène } dose $\frac{x}{2}$ → seulement antalgique (demi-dosage)

Kétoprofène } dose $\frac{x}{2}$ → seulement antalgique (demi-dosage)

dose $\frac{x}{2}$ → seulement antalgique (demi-dosage)

ce qui explique leur présence en vente libre comme antalgique

En général, la dose exonérable (qui fait passer le médicament en vente libre) est de 200 mg par comprimé.

Ainsi ibuprofène est dosé à 200 mg dans Advil® et sera en vente libre alors qu'à 400 mg il a une action anti-inflammatoire et oblige une prescription sur ordonnance. (En pratique le patient peut très bien prendre 2 comprimés à 200 mg !).

Remarque sur le tableau : Groupe des OXICAMS

p = durée d'action prolongée, supérieure à 24 h (40 h en général). Mais cela ne veut pas dire que l'action biologique soit aussi supérieure à 24 h ; on donne donc quand même une prise/24 h

ATTENTION : Rajouter la spécialité ANTADYS dans les groupes 2 et 3.

Principe actif : flurbiprofène (dérivé propionique).

Dans certains cas, l'action biologique sera plus longue que ne le laissait prévoir la t_{1/2} plasmatique cf schéma n° 7.

→ en temps normal, l'intima ne laisse pas passer les AINS alors qu'en cas d'inflammation il y a modification de la perméabilité et l'AINS va pénétrer et s'accumuler dans le liquide synovial (intérêt pour l'effet anti-inflammatoire).

Pour parvenir jusque là, l'AINS pourra rester dans le sang plusieurs jours.

De par cette présence dans la circulation systémique il y a apparition immédiate de l'effet antalgique alors que l'effet anti-inflammatoire est retardé, jusqu'à l'atteinte d'une concentration suffisante d'anti-inflammatoire dans le liquide synovial.

Au prochain cours : Jeudi 13, sera commentée l'ordonnance type (p. 105 du poly).

Fin du cours du mercredi 12.10.

L'ESSENTIEL

● Les effets secondaires sont d'autant plus à redouter quand on utilise des préparations fortes. Le plus important des effets secondaires n'est pas l'infection cutanée (complication en fait rare et qui ne justifie pas les associations corticoïdes-antibiotiques), mais l'atrophie, qui est la complication fondamentale, car fréquente, parfois sévère, souvent définitive comme par exemple lorsqu'elle se traduit par des vergetures ou des télangiectasies. Les autres effets secondaires locaux, hypertrichose, dépigmentation, retard de cicatrisation, sont moins fréquents et moins sévères.

● Les phénomènes de rebond et de dépendance stéroïdienne imposant un sevrage progressif sont à bien connaître.

● Les effets secondaires systémiques ne sont qu'exceptionnellement observés et presque toujours chez les nourrissons.



Fig. 7. Dermite péri-buccale : pseudo-acné induite par les dermocorticoïdes.

quemment aux produits associés aux corticoïdes (surtout la néomycine très allergisante), exceptionnellement au corticoïde lui-même ; enfin, le **granulome « gluétal »** infantile, extrêmement rare et de pathogénie discutée, est habituellement imputé aux corticoïdes fluorés appliqués sur une dermite du siège du nourrisson. Il se traduit par des nodules ou papulonodules violacés des régions péri-néales et fessières et disparaît en règle avec la suppression des corticoïdes et des facteurs étiologiques de l'érythème fessier.

● Les effets secondaires oculaires lors des corticothérapies des paupières. Une place à part doit leur être faite (rappelons que les paupières sont particulièrement perméables aux corticoïdes) ; le risque accru de glaucome, de cataracte, et bien entendu celui

d'aggravation d'infection mycosique et surtout herpétique doit toujours être présent à l'esprit.

PHÉNOMÈNE DE REBOND ET DÉPENDANCE STÉROÏDIENNE

Tout autres sont les phénomènes de rebond et de dépendance stéroïdienne : lorsque la cause d'une dermatose cortico-sensible n'est pas contrôlée (cause non identifiée d'un eczéma, ou cause intrinsèquement inconnue, psoriasis), l'arrêt brutal de la corticothérapie entraîne un phénomène de rebond qui est à l'origine de beaucoup de mécomptes, d'abus thérapeutiques et d'effets secondaires. Le sevrage progressif par utilisation de produits moins fortement dosés ou par espacement progressif des applications est donc une règle de la corticothérapie locale chaque fois que la cause de la dermatose ne peut être éliminée.

Ce sevrage est réalisé par espacement progressif des applications (deux fois par jour, une fois par jour, une fois tous les deux jours, deux fois par semaine, etc.), et/ou en utilisant des produits de classe moins forte. La dilution de corticoïdes, même dans des excipients spécialement destinés à cet effet, fait courir le risque de soifillure et

d'hétérogénéité de la préparation et d'absence de fidélité dans la concentration obtenue.

LES EFFETS SECONDAIRES SYSTÉMIQUES

Ils ont rarement une traduction clinique. Une baisse du cortisol plasmatique est observée après application, même brève, de corticoïdes locaux, mais les effets secondaires cliniques : insuffisance surrénale à l'arrêt, hypercorticisme, arrêt de croissance ou hy-

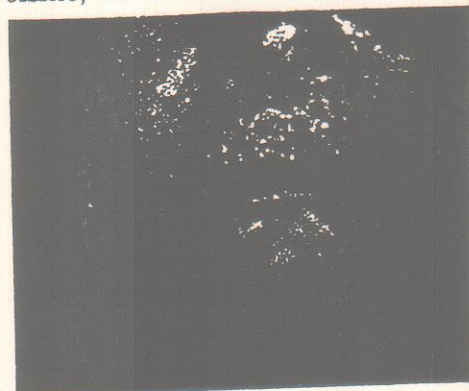


Fig. 8. Dermite rosacéiforme due aux dermo-corticoïdes : la forme majeure de la dermite péri-buccale. Elle suppose une certaine obstination de la part de la patiente. La guérison sera obtenue, mais avec des télangiectasies persistantes.

pertension intracrânienne chez l'enfant, sont exceptionnels et généralement dus à l'utilisation abusive prolongée de doses importantes de corticoïdes puissants sur de grandes surfaces. Le nourrisson y est plus exposé, non pas du fait d'une perméabilité cutanée supérieure (sa peau a la même barrière que celle d'un adulte), mais du fait d'un rapport surface corporelle-poids élevé, et d'une particulière sensibilité aux effets des corticoïdes. De plus, chez lui, on est plus facilement amené à sous-estimer les quantités de produits appliqués, les conditionnements de médicaments n'étant pas différents chez l'adulte et chez l'enfant.

a suivre

14882

Les corticoïdes sont parfois utilisés comme adjuvants dans des préparations dont le principe actif principal est un imidazolé antifongique. On en attend une diminution initiale de la symptomatologie. La validité de cette option thérapeutique est douteuse.

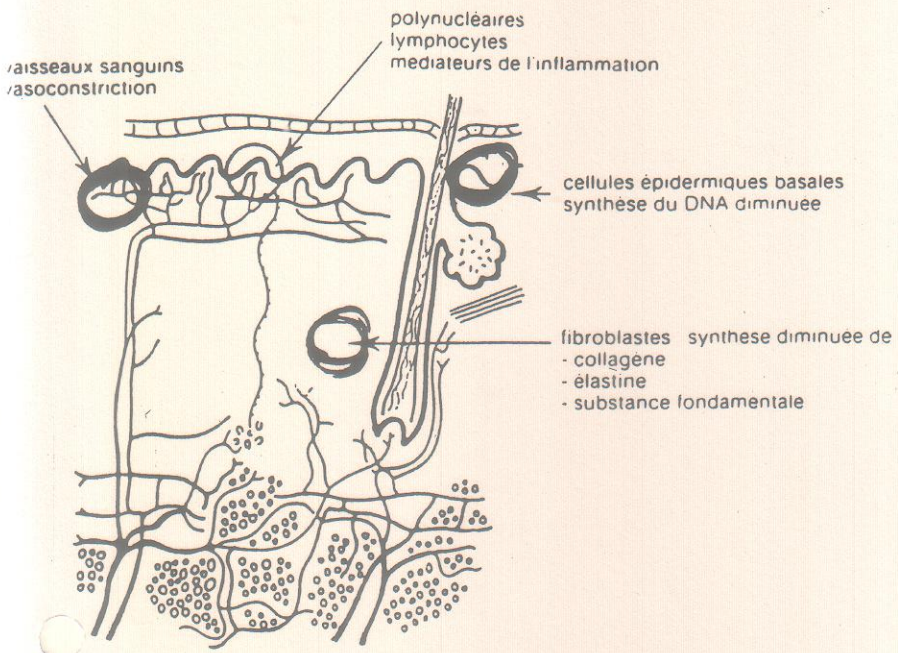


Schéma 1. Activités pharmacologiques des dermo-corticoïdes.

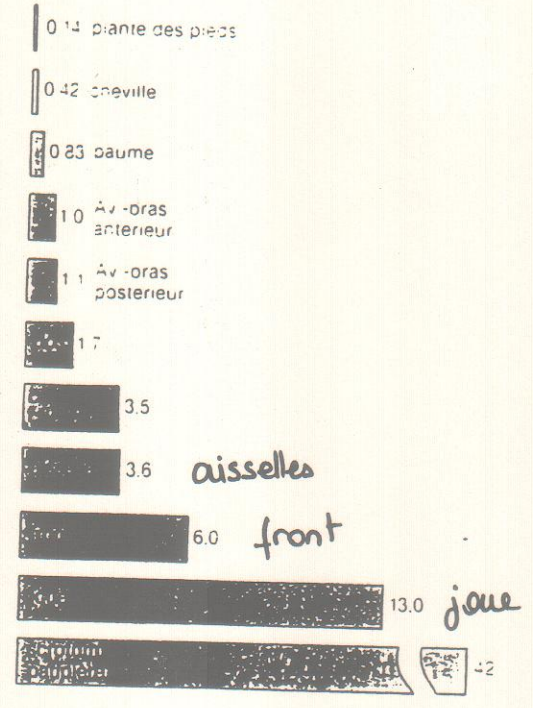


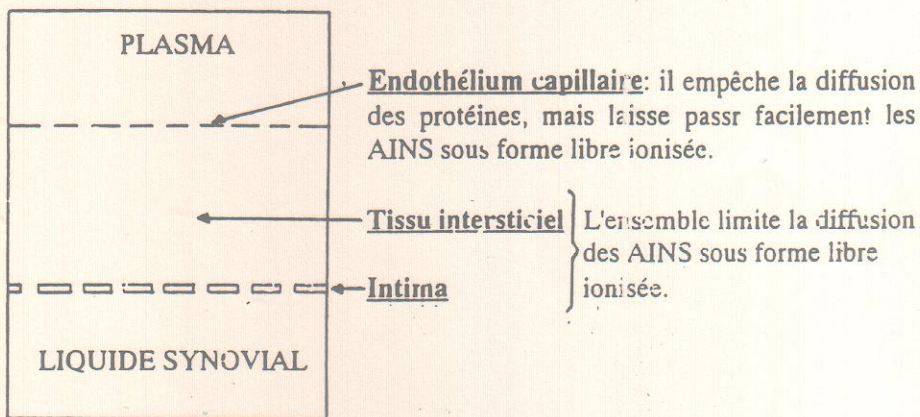
Schéma 2. Pourcentage d'hydrocortisone absorbée en fonction de la topographie.



Fig. 8. Dermite rosacéiforme due aux dermo-corticoïdes : la forme majeure de la dermite péri-buccale. Elle suppose une certaine obstination de la part de la patiente. La guérison sera obtenue, mais avec des télangiectasies persistantes.



Fig. 7. Dermite péri-buccale pseudo-acné induite par les dermocorticoïdes



SYNOVIALE RHUMATOÏDE

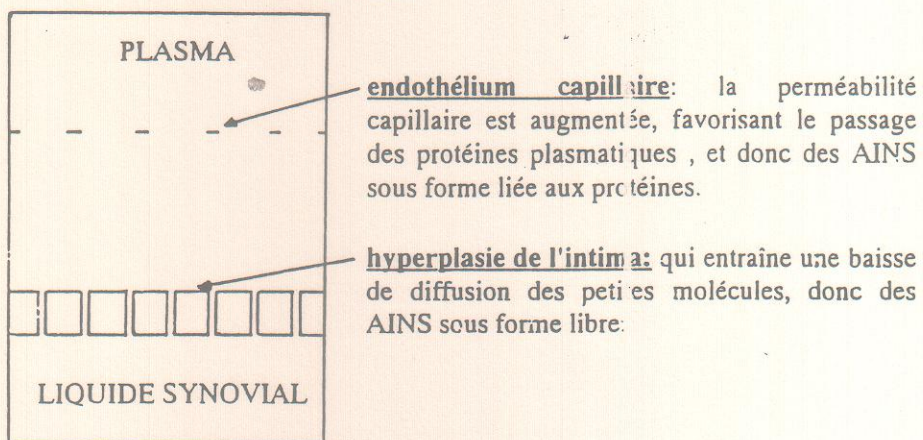
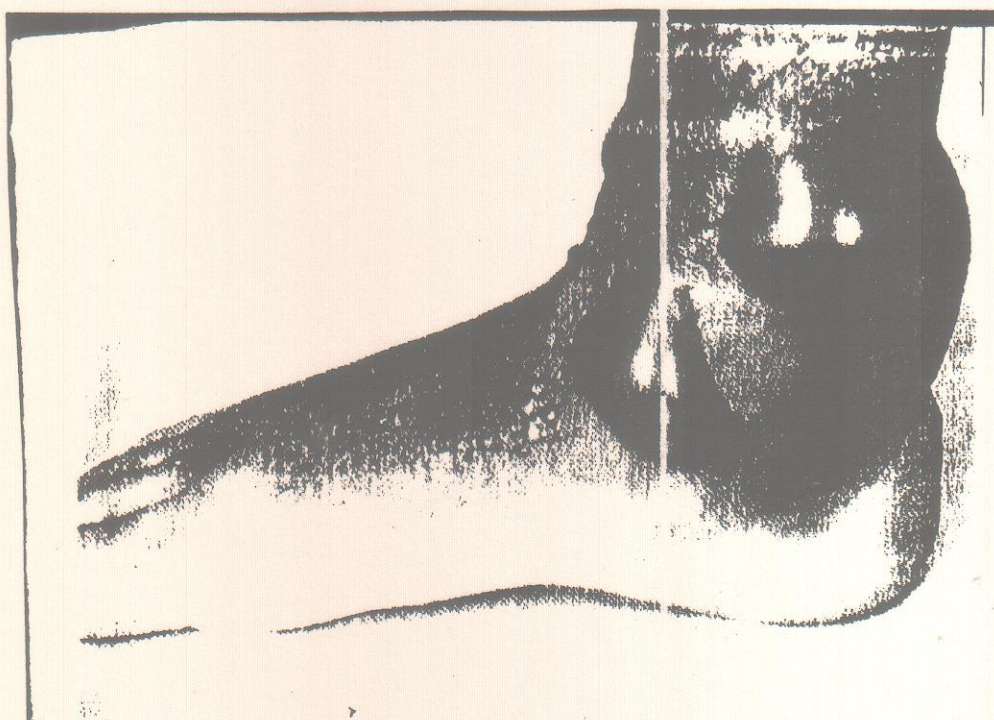


Schéma 7: Modèles de la barrière synoviale.



Ci-dessus, exemple d'eczéma allergique de contact en phase vésiculeuse.
 Eczéma de contact } peuvent être traités avec succès par les dermocorticoïdes.
 Eczéma constitutionnel
 Eczéma atypique

Rappel : tous les AINS quelle que soit leur structure chimique ont le même mécanisme d'action donc les mêmes propriétés pharmacologiques

Page 13

- Action antalgique
- Elle se manifeste dès la première administration

On l'utilise plus spécifiquement pour :

- l'aspirine 1 à 3 g/jour
- l'ibuprofène 200 mg /comprimé 3 fois/jour

Des doses faibles sont suffisantes pour obtenir l'effet antalgique.

Page 15

- Action anti-inflammatoire

Elle se manifeste après un DELAI (quelques jours) qui correspond au temps requis pour :

- l'atteinte d'une concentration suffisante au foyer inflammatoire.
- l'action sur les composantes vasculaires de l'inflammation

Les doses nécessaires sont supérieures à celles suffisantes pour l'action antalgique.

Exemple : aspirine : 3 à 6 g/jour
ibuprofène : 400 mg/comprimé (Liste II)

Contrairement aux faibles dosages : 200 mg dans Advil[®], Nurofen[®] ou Tiburon[®] qui sont en vente libre, les spécialités d'ibuprofène dosées à 400 mg telles Ibuprofen[®] ne sont obtenues que sur ordonnance.

A cause de ce délai dans l'expression de l'action anti-inflammatoire et donc la suppression de la douleur associée, on donnera, en plus, un antalgique.

Son effet s'additionne à celui de l'anti-inflammatoire ; au bout de quelques jours l'effet anti-inflammatoire apparaît et la prise supplémentaire d'antalgique ne se justifie plus.

Page 15 - Action antipyrétique

Ne pas la confondre avec un effet hypothermisant !

Elle se manifeste aux mêmes doses que l'effet antalgique. En pratique, on réserve cette indication à l'aspirine.

Page 15 - Action anti-aggrégante

Elle a lieu dès les très faibles doses.

En pratique on n'utilise que l'aspirine pour cette action.

Souvent on rencontrera des prescriptions d'Aspégic nourisson pour des adultes : ce sont des cas d'infarctus ou d'accidents vasculaires cérébraux, où la dose suffit à éviter une agrégation et donc une rechute.

Y
"nourisson"

Page 15 - Action uricosurique

En pratique l'aspirine n'est pas utilisée pour cela.

Parenthèse : Commentaire d'ordonnance
cf p. 104 et 105 du poly.

N.B. : nous devons cette appréciable nouveauté aux 4e années de l'an dernier ; aussi pensez à rendre votre dernière feuille "Evaluation" ça peut servir !

Page 104 :

Cette page résume une démarche systématique qu'on peut adopter pour lire une ordonnance (Attention Examen !).

Règle d'or : commencer sa lecture en haut à gauche
terminer en bas à droite.

! Cela peut paraître absurde de le préciser ; mais certains pharmaciens de la région de Mâcon auraient été bien inspirés de la faire avant de délivrer des antalgiques codéinés sur ordonnances ophtalmologiques : elles avaient été volées au médecin. (même que la police est venue leur demander des comptes !!!).

En résumé cette première indication : {

- nom du médecin
- qualité du médecin, permet de vérifier l'adéquation entre la prescription et la qualité du médecin. (elle peut donner une idée sur la pathologie).

- Ensuite identification du patient.

Faire attention à l'âge : si c'est un enfant il faut toujours faire préciser le poids et calculer la posologie correspondante.

- Les produits : on détermine leur classe thérapeutique pour dégager le contexte pathologique.

- La hiérarchisation des médicaments est particulièrement importante : on peut rencontrer des ordonnances avec 6 ou 10 produits ; c'est au pharmacien d'expliquer au patient quels sont ceux

- essentiels
- de confort
- "superflus"

Il doit repérer les éventuelles associations : - aberrantes

- à fortes interactions médicamenteuses
- où il y a interférence entre 2 produits

Il mettra l'accent sur les médicaments importants que le patient ne peut se permettre d'oublier = médicaments essentiels.

Il peut expliquer le rôle des médicaments dits de confort : diminuer les effets secondaires des médicaments essentiels.

Par exemple : supplément en potassium en cas de diurétiques entraînant une fuite en K.
Les médicaments superflus sont là uniquement pour le confort, ils peuvent jouer un effet placebo tout à fait bénéfique.

ATTENTION : Il existe un certain nombre de médicaments pour lesquels la marge thérapeutique est ETROITE, sur lesquels on doit porter toute son attention.

Sont considérés comme tels :

- les digitaliques
- la théophylline
- les antidépresseurs imipraminiques (à toxicité cardiaque importante)
- les anti-hypertenseurs (risque d'hypotension)

Bien discerner les effets indésirables qui ne durent que pendant la mise en route du traitement de ceux qui seront dus à un surdosage. Les signes d'alerte que le patient pourra reconnaître devront être signalés par le pharmacien (sans affoler le malade !!!) afin de déceler une dose trop importante.

Au sujet des interactions médicamenteuses le livret de VIDAL doit vous permettre de séparer les contre-indications formelles. Ex. : marge thérapeutique étroite des anti-vitamines K (due à la forte liaison aux protéines plasmatiques) de celles qui, en pratique, ne sont pas dangereuses. Ex. : surdosage en normolipémiants absolument sans problème pour le malade.

Retour p. 104 - Dispenser -

* Vérifier les posologies. Attention chez les jeunes enfants !
De l'aspegic 1000 peut suffire à tuer un nourrisson

* Conseil

Surtout lorsqu'il s'agit d'une première délivrance .

Pour certains produits le moment de la prise est important (avant, pendant ou après le repas).
Pour les aérosols, on constate que nombre de gens ne savent pas s'en servir parfaitement : vous pourrez venir vous exercer à leur emploi lors des ED afin d'offrir LE bon conseil lors de vos délivrances futures.

* Observance du traitement : indispensable surtout pour AVK, corticoïdes, psychotropes...

Page 105 - Ordonnance

* En haut à gauche, on lit :

"HEH - Chirurgie orthopédique"

On peut déjà s'attendre à une inflammation due à un traumatisme quelconque (entorse...)

* Mme x

* Les produits

1) → Diantalvic = antalgique (dextropropoxyphène + paracétamol)

2) → Profenid LP : kétoprofène - anti-inflammatoire

Le "LP" est important = avec une libération prolongée une seule prise par jour suffit ; cela facilite l'observance du traitement.

3) → Cytotec : analogue de prostaglandines

(favorise la sécrétion du mucus gastrique)

Après lecture des produits on confirme la première idée : on semble bien être face à une inflammation.

1) et 2) On note qu'il y a association d'un anti-inflammatoire et d'un antalgique.

Remarque : à propos des antalgiques, ceux-ci sont toujours dosés de manière à pouvoir en prendre jusqu'à 6/jour.

On trouvera donc toujours ou presque la prescription "2 en cas de douleur".

Mais, ici, on est en fait dans un cas de douleur prévisible (différent du mal de tête qui survient subitement = imprévisible).

Aussi, il faudrait conseiller une prise des antalgiques à **HORAIRES FIXES**
On empêche ainsi l'apparition de la douleur (ce qui est beaucoup plus facile que de supprimer une douleur déjà apparue.)

Ainsi on préconise : - 2 le matin pendant 3 à 4 jours

- 1 à midi

- 1 à 16 h

- 2 le soir

} par exemple

puis diminuer les prises d'antalgiques.

3) Cytotec - Il est donné pour combattre les effets indésirables du Profenid. En effet, comme tout AINS, il est agressif pour la muqueuse gastrique.

Même si en théorie on ne devrait pas voir de prescription d'AINS en cas d'antécédent d'ulcère, le cytotec a été commercialisé pour ce cas (illogique mais bon...)

Son AMM spécifie "médicament protecteur de la muqueuse gastrique en cas de traitement aux AINS" !

Il vaudrait mieux prescrire une corticothérapie beaucoup moins agressive.

Page 15 - 5) Indications

Soit rhumato soit extra-rhumatologiques.

Rappel : L'association AIS-AINS ne se justifie pas.

- * En rhumatologie, les indications sont les pathologies : - inflammatoire
- dégénérative
- traumatique

Parmi celles-ci la polyarthrite-Rhumatoïde précédemment citée : cette pathologie peut amener à des associations AIS-AINS lors de "transition" entre deux traitements.

On donne des AINS puis une poussée évolutive se déclare, il faut alors remplacer par des AIS. Ainsi, sur 15 jours on aura les 2 types d'anti-inflammatoires.

N.B. : La sciatique (la douleur) est complètement rebelle aux AINS alors que la corticothérapie en cure courte est très efficace.

- * En extra-rhumatologie on trouve plutôt des AINS de classe III.

Mais récemment est sortie la spécialité ANTADYS®

A base de flurbiprofène, celle-ci appartient à la classe II et pourtant son indication principale est la douleur des dysménorrhées (gynécologie).

ORL : l'antibiothérapie est le traitement principal .

→ Cf RMO p. 16.

Page 15 - 6) Effets indésirables

Retenez qu'ils sont fonction du taux plasmatique.

N.B. : Les troubles digestifs diffèrent selon qu'on prend :

- aspirine = cristaux qui se plantent dans l'estomac
- + action inhibitrice sur la synthèse de prostaglandines (PG)

- AINS (≠ aspirine) = seulement inhibiteurs de synthèse de s prostaglandines.

(Les prostaglandines favorisent la sécrétion du mucus gastrique protecteur).

Ainsi, le bon vieil "aspirine du Rhône" est à proscrire. Les pics de lésions gastriques apparaissent dès 4 à 5 jours de prise.

Mineurs, la plupart du temps, les troubles peuvent devenir graves : une perforation d'ulcère est une urgence chirurgicale.

- Accidents

A propos du bronchospasme, effectuons un petit retour à la figure 2 p. 5 : les AINS agissent au niveau de la cyclooxygénase : inhibition; l'organisme va compenser par une augmentation de l'activité de la lipooxygénase. Or, les leucotriènes issus de cette voie sont un ensemble de substances extrêmement allergisantes et donc très efficaces dans le déclenchement du bronchospasme.

En cas de tel accident les AINS doivent, par la suite, être proscrits à vie.

Page 15 - Manifestations neurosensorielles

Cela concerne surtout les classes I et II.

Page 16 - Complications obstétriques

ATTENTION : RAYER LA PHRASE : "AU COURS DU 3ème TRIMESTRE : CHOC CV"
La prof n'a pu confirmer cette observation par aucun document.

La grossesse est une contre-indication absolue aux AINS car l'atteinte rénale fonctionnelle (du foetus) peut avoir lieu dès la PREMIERE prise. De plus, on risque une atteinte histologique = irréversible selon la durée du traitement.

Si la mère a besoin d'anti-inflammatoires on fera une corticothérapie (De plus; contre les douleurs de fin de grossesse seul le paracétamol est possible).

Le risque d'hémorragie est dû surtout à l'aspirine.

Parenthèse : ici ce n'est pas le risque tératogène qui est à l'origine de la contre-indication. Lorsque c'est le cas, la contre-indication doit être suivie dès la deuxième quinzaine de la grossesse ; FIN de la parenthèse. *Ceci est une remarque en général. (pour votre culture!)*

Page 16 - 7) Contre-indications

Attention aux insuffisances rénales et hépatiques fréquentes chez les personnes âgées, ces mêmes personnes prenant souvent des AINS. Il faudra adapter les posologies en fonction des nouveaux paramètres - élimination rénale modifiée
- métabolisme hépatique réduit.

Page 16 - 8) Interaction

Retenir les AVK : antivitamines K qui sont très fortement liées aux protéines plasmatiques = 98 %.

Or, les AINS eux aussi se lient fortement.

Supposons un traitement aux AVK et la prise d'un AINS de FORTE AFFINITE pour L'ALBUMINE ; l'AINS va déplacer un peu l'AVK : 2 % par exemple.

Cela suffit à multiplier par 2 la concentration libre = concentration active, des AVK => risque hémorragique. Le premier signe à surveiller est le saignement des gencives.

(Le déplacement est dû - à la saturation de l'albumine
- à la FORTE affinité de l'AINS)

l'interaction avec les normolipémiants est le type même d'exemple cité "à prendre en compte" dans le livret du VIDAL qu'on peut laisser tomber car il n'y a pas de risque à augmenter la Cp de ces médicaments.

La concentration plasmatique peut bien être multipliée par 2 il n'y aura pas plus d'effets secondaires.

La prof nous conseille vivement de consulter ce fameux livre des interactions pour en retirer certains automatismes face à une ordonnance.

Conclusion : (Les RMO données seront révisées fin Décembre 94).

Le "D" ne sera pas vu plus en détail à vous de le travailler tout seul.
Toutefois, votre attention devra se porter sur un exemple particulier : le méthotrexate (anticancéreux à dose forte) qu'on sera amené à utiliser de plus en plus dans les années à venir.

Particularité intéressante de ces AINS d'action lente : contrairement aux AIS et AINS classiques, ils RETARDENT L'APPARITION DES LESIONS - lorsqu'on les utilise à faible dose comme anti-inflammatoire.

Ainsi, ce sont les seuls actifs contre l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde (cela ne supprime pas le caractère inéluctable de la maladie).

Fin des cours du 13.10.

LES MEDICAMENTS DE LA DOULEUR ET DE LA FIEVRE (p. 19)

Pour beaucoup de produits, il existe une double action : Antalgique et Antipyrétique.

Ces médicaments sont importants en nombre de spécialités vendues (douleur surtout et fièvre, sont les principales causes de consultation). Ce sont des médicaments très utilisés en automédication.

A - GENERALITES

I - LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

1 - Définition de la douleur

La douleur est un phénomène complexe qui comporte des expériences physiques et psychologiques et qui subit l'influence de facteurs extérieurs.

La définition indique le côté désagréable donc le caractère subjectif de la douleur : pour un même stimulus, on distingue le sujet douillet / sujet stoïque.

cf figure 3 p. 19 (longuement commentée)

→ Les mécanismes générateurs de la douleur

- mécanismes physiques ou somatiques : douleur par excès de nociception dû à une trop grande stimulation des terminaisons.

- douleur de déafférentation

Lorsque les nerfs sont sectionnés, il y a une hypersensibilité des extrémités des nerfs.

Ex. : douleur périphérique après amputation = "douleur des membres fantômes".

Ce sont des douleurs difficiles à traiter. Morphine, Aspirine, Paracétamol sont inefficaces, on utilise des psychotropes.

- les troubles réflexes

- les troubles psychologiques

souvent, on constate le phénomène de dépression masquée : une douleur importante révèle ce type de dépression.

Ce sont aussi les douleurs des névroses, des angoisses, des psychoses : hallucinations algiques (ressentent une forte douleur qui n'existe pas).

→ Quelque soit le mécanisme générateur, la douleur comporte une expérience physique = les réactions neurovégétatives (modifications de la respiration, de l'appétit, de pression artérielle, du diamètre de la pupille...) et les réactions motrices ou comportementales.

Le sujet adopte une attitude antalgique (se plier en 2, gémir...).

Chez l'enfant, on s'est rendu compte qu'une forte douleur entraînait une prostration et non plus un gémissement.

La douleur comporte aussi une expérience psychologique avec une composante :

- *sensorielle* : qui va discriminer la douleur (être capable de donner l'intensité du phénomène, sa localisation)
- *émotionnelle* : Ex. : une douleur chronique va générer une angoisse
- *cognitive* (rapport à la pensée) : qui va interpréter la douleur et la rendre supportable ou non.
Cette notion d'interprétation est importante.

→ La douleur subit des influences

- ce sont les facteurs culturels
Ainsi la France est en retard sur le traitement de la douleur pour de vagues raisons religieuses. (La souffrance bénéfique à l'élévation de l'âme ? !!)
Pour s'en convaincre : En 1987, il y avait encore des opérations sur des prématurés, faites sans anesthésie... (c'est petit, ça ne souffre pas, comme ce qu'on croit pour les espèces animales...)
- Importance du facteur temps
Douleur aiguë : parfois signal bénéfique
Douleur chronique : elle est épuisante, à traiter obligatoirement.
On parle de douleur chronique, pour une douleur qui persiste au delà de 2 à 3 mois (ça commence vraiment à faire beaucoup ?).

Cf : Document "Les différents types de douleur".

2 - Les voies de la douleur

Cf figure 4 p. 20

= Les voies de conduction de la douleur.

Des progrès ont été faits dans leur connaissance, mais globalement ça reste imparfait.
Partout dans le corps : des récepteurs non individualisés, il y a des terminaisons qui peuvent être stimulées par des substances chimiques. (Ex. : une inflammation produit des Kinines, des prostaglandines) puis conduction de la douleur dans les fibres, suivit de trajets nerveux. Tout va se jouer au niveau des relais de la moelle. Les différentes voies se projettent différemment dans le SNC.

Les antalgiques morphiniques ont une action différente de l'aspirine, par exemple, et ont une action différente sur les différents circuits.

- suppression de conduction
- suppression de projection -----> la sensation non douloureuse persiste

⇒ l'interprétation de la douleur peut être modifiée.

Différents types de douleurs

En fonction de l'origine embryonnaire des tissus, on distingue :

-douleurs **extéroceptives** = douleurs superficielles, les plus bénignes.

-douleurs **proprioceptives** = douleurs **des muscles, des tendons, des articulations**, elles sont plus importantes. Douleur des **Tissus Mésodermiques**

-douleurs **intéroceptives** = douleurs **viscérales**, de loin les plus intenses. Les plus difficiles à combattre : Coliques métrétiques, Hépatiques, renales...

Dans tout phénomène douloureux, on distingue 3 composantes :

-une composante **sensori-discriminative** qui permet d'analyser la nature, la localisation, l'intensité et la durée du stimulus,

-une composante **émotionnelle** qui affecte toute douleur d'un caractère désagréable,

-une composante **cognitive et évaluative**, impliquée dans les phénomènes d'anticipation, de suggestion et d'expérience antérieure.

3 - Contrôle de la douleur (p. 21)

Il existe un contrôle médullaire et central inhibiteur.

En temps normal le système inhibiteur marche tout le temps : Il est altéré lors d'une douleur.

C'est le lieu d'action privilégié de la morphine et de ses dérivés.

La morphine augmente le contrôle inhibiteur suite aux stimulations intenses.

⚠ Ce mécanisme n'est pas superposable avec celui des autres antalgiques.

II - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE (p. 22)

Bien distinguer : antipyrétique/Hypothermisant
fièvre/Hyperthermie

1/ Toutes les fièvres sont des hyperthermies mais ce n'est pas réciproque. Les mécanismes sont différents.

A l'état normal, il existe un équilibre entre production et perte de chaleur. La régulation se fait dans l'hypothalamus.

Le "thermostat hypothalamique" est réglé autour de 37°C.

Ex. : Si la production de chaleur augmente, le thermostat déclenche une élimination de chaleur.

Ex. : En cas de fièvre, le thermostat existe toujours mais il fonctionne à température plus élevée.

Dans les hyperthermies, les conditions internes ou externes modifient l'équilibre perte/production et le thermostat hypothalamique reste inchangé → Dérèglement de la T° corporelle

Ex. : sport en salle
exposition solaire
Maladies qui dérèglent le système de contrôle de la température corporelle (cancer, tumeur maligne → hyperthermie ?)

cf figure 5 p.22

pour une température > 42°C, lésions cérébrales irréversibles.

2/ Le mécanisme de la fièvre

cf schéma 1

Remarque : on s'est rendu compte du bénéfice de la fièvre dans certains cas, donc qu'il ne fallait pas la combattre systématiquement.

Fièvre bénéfique : quand elle ne dure pas trop longtemps, qu'elle ne dépasse pas 39°C...

Intérêt : à haute température, moindre prolifération de certains germes.

Production accrue des Ig.

Par contre, chez certains enfants sujets à convulsions, qui présentent des montées rapides de température (37/38° → 40°C). Il faut traiter et surveiller la fièvre.

III - CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES

Tableaux pris dans Mémoméd.

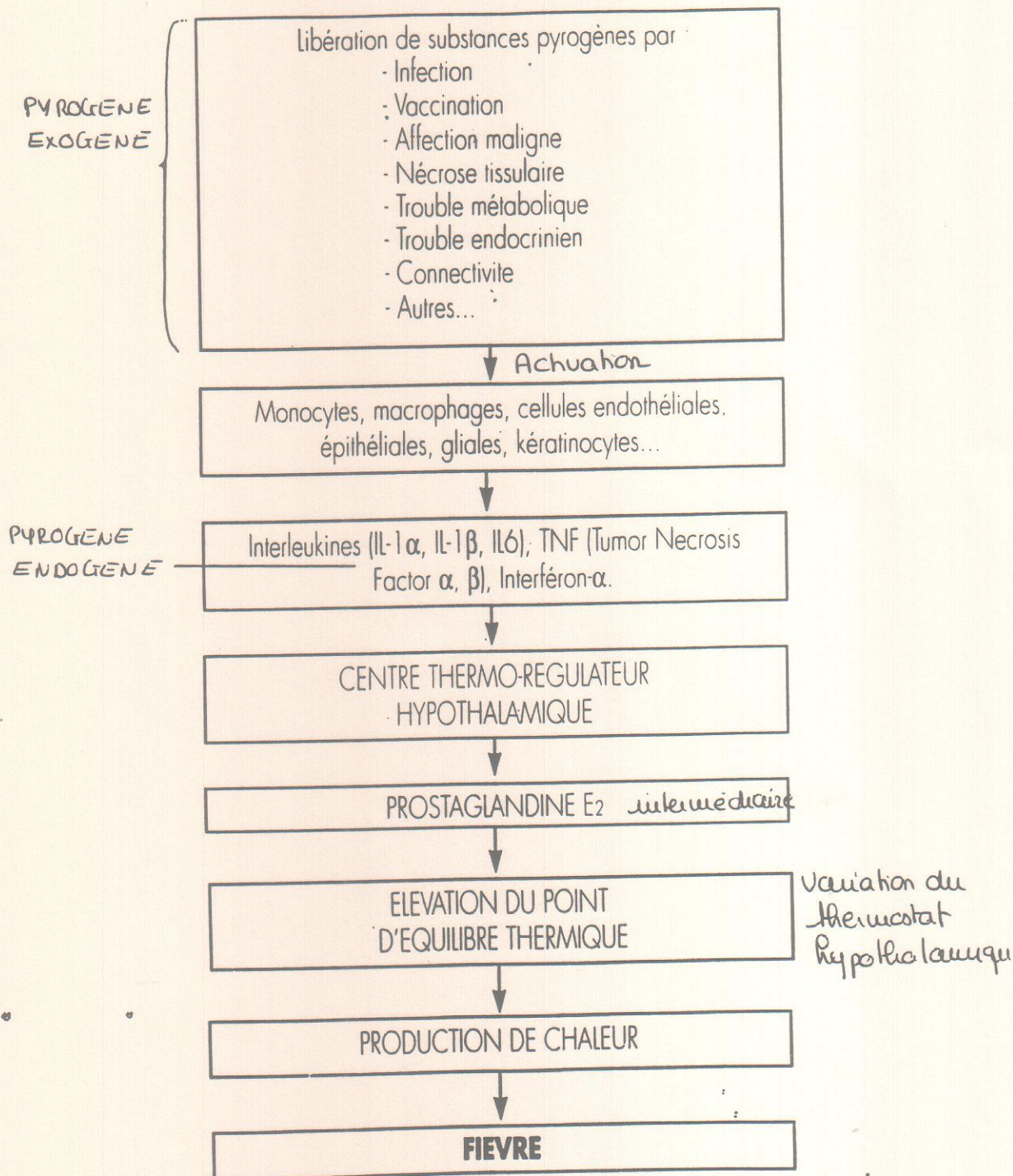
Quelques modifications seront précisées.

A propos du traitement de la douleur :

⚠ Il ne faut pas considérer les morphiniques comme des produits toxicomanogènes ; pour une bonne indication, une bonne prescription ne présente pas de risque de toxicomanie.

En France, il existe 2 limites à la prescription des morphiniques : cette peur du risque toxicomanogène + le frein administratif : la délivrance de ces produits sur des carnets de toxiques (carnets de 25 bons/carnet et 20 carnets seulement à la disposition du médecin pour toute sa carrière, à moins de justifications...) impose de lourdes démarches au médecin (en fait, ça prend surtout du temps, et le temps c'est...)

Schéma 1



C'est la sécrétion de prostaglandines E2 au niveau hypothalamique qui est responsable de l'élévation du point d'équilibre thermique.

B - LES ANTALGIQUES DE TYPE MORPHINIQUES

Tous les produits du tableau VII sont délivrés sur des bons de toxiques, sauf le TEMGESIC® qui est sur la liste I (mais quand même prescrit avec des bons particuliers).

On distingue deux catégories :

- Les Produits Agonistes

Les effets antalgiques sont surtout dus aux effets agonistes sur les récepteurs μ .
Mais les agonistes agissent sur tous les récepteurs de la morphine.

- En modifiant les molécules, on obtient des molécules à action agoniste sur les récepteurs μ et antagoniste sur les récepteurs δ ou κ .

Remarque : Auparavant, on ne disposait que de solutions, de solutés de morphine.

L'inconvénient est un temps de $\frac{1}{2}$ vie court d'où la nécessité d'administration tous
les 4 h.

Maintenant, on recherche des produits à libération prolongée.

On conserve le soluté de morphine pour les débuts de traitement (toujours en milieu hospitalier).

LES PRODUITS LES PLUS UTILISES

* On utilise beaucoup le MOSCONTIN® (comprimés de chlorhydrate de morphine) et le SKENAN® (gélules).

La galénique a fait qu'on peut prendre une prise toutes les 12h

Il existe différents dosages, pour ajuster les doses en fonction de la douleur : si elle augmente, on augmente les doses de 10 en 10 mg.

Notion importante : C'est la douleur qui guide la dose de morphinique. Il n'y a pas de dose maximale, certains patients prennent pendant plus d'un an jusqu'à 1 g voire 2 g de morphine/jour, sans toxicomanie.

En général, les patients sont calmés par le MOSCONTIN® en 2 prises/jour (1 à 8 h, 1 à 20 h) les doses allant de 40 à 250 mg/jour.

Parfois, prescription de SKENAN® avec ouverture de la gélule (même si contraire à la galénique) pour des patients ne pouvant avaler les comprimés.

Autres produits : PALFIUM®, DOLOSAL®

Supprimer la colonne dépendance du tableau VII

* Dans les Agonistes/Antagonistes .

Le médicament le plus utilisé est le TEMGESIC®.

Deux emplois :

- comprimés à 0,2 mg, administration sublinguale (inactivation si administration par voie orale car subit l'EPPH) emploi pour des douleurs. 0,2 mg/prise

- sevrage des toxicomanes

Ont besoin de 2 mg donc : 10 comprimés/prise.

D'où à l'étude, l'élaboration de comprimés à 2 mg.

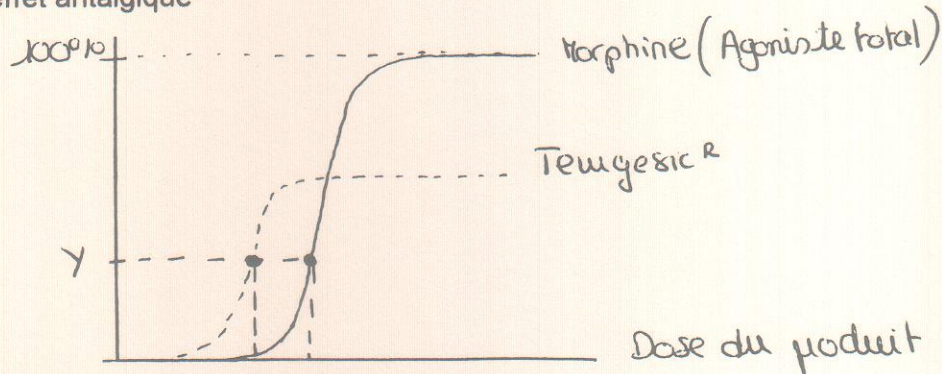
De manière générale, le sevrage des toxicos se fait par la Méthadone ou le Temgésic® sous le contrôle des médecins.

Cf tableau joint : Les différentes spécialités.

A propos du tableau VII (p. 23).

Il faut savoir qu'un sujet préalablement traité à la morphine ou toxicomane à la morphine, ne doit pas consommer du TEMGESIC®

Explication : effet antalgique



⇒ Le TEMGESIC® a une efficacité antalgique plus importante dans un 1er temps (emploi de moins de produit pour le même effet Y).

Mais c'est un agoniste partiel : donc **JAMAIS** 100 % de l'effet total.

C'est une règle de ne jamais employer en même temps un agoniste et un agoniste partiel.

Dans notre cas : si traitement préalable à la morphine puis

passage au TEMGESIC®, les récepteurs ne sont pas activés de la même manière, on crée un sevrage (comme si on diminuait les doses de morphine).

1 - Caractéristiques pharmacocinétiques (p. 24)

- Avec les comprimés à libération prolongée : 2 prises/jour sont suffisantes.

- Dextropropoxyphène et Codéine sont des dérivés morphiniques faibles. Ils sont utilisés beaucoup plus faiblement que la morphine. Mais, ils ne répondent pas aux mêmes règles.

codéine > 20 mg liste I

< 20 mg exonération mais moins efficace

DextroPListe I, pas besoin de bons toxiques

Présent dans PROPOFAN® DI ANTALVIC®

4 - Propriétés pharmacocinétiques

L'action antalgique est celle recherchée.

La morphine augmente la capacité du sujet à supporter la douleur : il y a des différences sur l'intégration de la douleur ; un même stimulus, une même conduction pour les fibres, mais la douleur sera supportée différemment.

Les morphiniques ne sont pas utilisés dans des douleurs de déafférentation, dans les douleurs de zona.

Ils ne sont utilisés que dans les douleurs chroniques (≠ aiguës).

Fin du cours du 19.10.94

C- LES ANALGESIQUES DE TYPE MORPHINIQUE

1) Différentes spécialités

| DCI | Nom commercial | Puissance analgésique |
|-------------------------------|--|--|
| Morphine | MOSCONTIN (Sarget) SKENAN LP (UPSA) | 1 |
| Dextropropoxyphène Codéine | ANTALVIC (Houdé) | 1/15 à 1/5 } efficacité 1/6 per os } supérieure 1/12 parentérale |
| Péthidine | DOLOSAL (Spécia) | 1/10 à 1/15 |
| Pentazocine | FORTAL (Sterling Winthrop) | 1/6 à 1/3 |
| Nalbuphine | NUBAIN (Du Pont Pharma) | 1 |
| Méthadone | | 1 à 3 |
| Dextromoramide | PALFIUM (Delalande) | 1 à 2 |
| <u>Buprénorphine</u> | TEMGESIC (Schering-Plough) | 10 à 30 → efficacité supérieure |
| Fentanyl | FENTANYL-JANSSEN | 100 à 500 |
| Alfentanil | RAPIFEN | 7 fois < fentanyl |

Il faut des doses plus importantes

dosages nécessaires →
waïndes

Non utilisés comme
analgésiques
mais employé en
Anesthésiologie

Tableau III : Caractéristiques des différents analgésiques morphiniques.

2) Caractéristiques pharmacocinétiques

3) Mécanisme d'action

4) Propriétés pharmacologiques

a) Action analgésique



RONEO IV
PHARMACOLOGIE
Pr CHAMBA
20/10/94 - 9 h - 10 h

GOFTI Leïla.
ROULLET Florence.

Page 24

3 - Propriétés pharmacologiques

a/ Action antalgique

Rappel : si la douleur disparaît, il reste quand même une sensation.

b/ Autres propriétés

N.B. : la morphine n'est utilisée que pour l'effet antalgique.
Ces propriétés représentent surtout les effets indésirables des traitements morphiniques

Remarque : 2 paragraphes regroupent ces propriétés.

- les 4 premiers tirets : effets qui apparaissent pour des **doses normales** (traitement)
- les 5 suivants : effets qui n'apparaissent qu'à **dose forte** (traitement, surtout toxicomanie)

1er paragraphe

- Action vomitive - antivomitique : elle se manifeste lors de la mise en place du traitement
- Effet contracturant : autrefois mis à profit dans l'élixir parégorique = antidiarrhéique
- Action dépressive centrale : effet présent lors de la mise en place du traitement

N.B. : Cette action est augmentée lors d'association à d'autres dépresseurs centraux : psychotropes, antidépresseurs, ALCOOL.

- Action antitussive : ce n'est pas la morphine elle-même qu'on utilise pour cet effet !

Par contre, la codéine est largement utilisée pour son action antitussive.

N.B. : La codéine est contre-indiquée en dessous de 30 mois.

2ème paragraphe

- Dépression respiratoire : on ne la rencontre que chez le toxicomane à cause des fortes doses utilisées.

(dans le cadre d'une augmentation progressive des doses de traitement, elle n'arrive jamais)
A ce sujet RAYER DANS LE TABLEAU VII page 23 dans la colonne C.I - effets secondaires "Dépression Respiratoire".

- Effets psychodysléptiques : c'est la raison de l'utilisation des morphiniques comme drogues : changement du fonctionnement psychique. Ces effets varient en fonction de l'éloignement de la dernière prise : euphorie qui se transforme en anxiété avec le temps.



Remarque sur la pharmacodépendance

Elle comporte trois points :

① Tolérance

"Habituation" des récepteurs, perte de sensibilité pour une même dose.

Cette tolérance existe pour la morphine mais **ne constitue pas une limite au traitement**, il suffit d'augmenter la dose. Elle n'apparaît pas chez tout le monde. De plus, il est difficile de différencier tolérance et augmentation pathologique de la douleur suite à une aggravation de la maladie. Or, comme c'est la douleur qui gouverne la posologie, on augmente jusqu'à faire disparaître cette dernière.

② Dépendance psychique

C'est celle qui est ressentie par le toxicomane : besoin impérieux de prendre le produit. Par prise des doses correctes et à **HORAIRES FIXES**, elle n'apparaît jamais chez le patient.

③ Dépendance physique

C'est le phénomène de sevrage qui apparaît lorsque les récepteurs ne sont pas stimulés. Il entraîne des troubles somatiques majeurs

- douleurs
- troubles cardio-vasculaires
- anxiété

qui constituent l'état de manque du toxicomane.

Ce syndrome de sevrage n'existe pas chez le patient tant qu'on procède à un **arrêt PROGRESSIF** du traitement.

Page 25

4 - Indications

N.B. : administrer de la morphine à un malade ne signifie pas que celui-ci est en phase terminale ! On peut très bien être plus de 2 ans sous morphiniques puis arrêter. *de maintenir*

5 - Effets indésirables

N.B. : Les effets marqués "en gras" apparaissent SYSTEMATIQUEMENT. Pour information, une dose faible = 40 mg/jour, entraîne toujours ces effets.

- Contre une constipation légère on donnera du Lactulose
Si elle est plus sévère on donnera des laxatifs forts de type anthraquinones.
- Contre nausées et vomissements on associe au traitement, en prévention : Primpéran® (phénothiazine) ou Anausin® (métoclopramide). Cet effet ne dure que pendant la mise en route du traitement de même que le suivant : la sédation.
- Le cathétérisme vésical est employé si les doses sont importantes.
- Le prurit de la face apparaît pour une administration péridurale surtout.

La rubrique "en dehors"..., signifie qu'on rentre dans le cadre de la toxicomanie.



Remarque : une dose forte de traitement représente 200 à 250 mg/jour, alors qu'un toxicomane peut aller à plus de 2 g/jour.

La naloxone est un antagoniste de la morphine qui se fixe sur ses récepteurs. C'est seulement après perfusion de naloxone qu'on peut envisager une oxygénothérapie.

N.B. : Les cas d'intoxications ne concernent que la toxicomanie (en principe).

6 - Contre-indications

Le risque de complications en cas de troubles prostatiques amène à diminuer les doses pour les personnes âgées.

8 - Modalités

Le choix dépend d'une échelle d'antalgiques établie par l'O.M.S.

Stade I : Toujours des antalgiques mineurs en première intention.

Stade II : Morphiniques faibles = dextropropoxyphène + codéine

Stade IIbis : Utilisation de Temgésic®

Stade III : Morphiniques

On commence toujours par la voie orale, on passe à la voie parentérale quand les doses augmentent trop, *mais que la douleur persiste.*

Exemple :

- Soluté de morphine - toutes les 4 heures
- Puis Moscontin® comprimés ou Skénan® gélules - toutes les 12 heures.

On démarre avec au moins 30 mg/j (en dessous il n'y a pas d'action antalgique) : de 30 à 60 mg/j et on augmente généralement jusqu'à 1 mg/kg/jour.

Ceci pour la voie orale.

Mais comme seule la douleur gouverne la posologie (on le saura !!!) on peut augmenter les doses si nécessaire sachant que les équivalences sont :

Si par voie orale : 1 mg/kg/jour *est la dose administrée, on remplacera par :*

| | |
|---|---|
| ⇔ voie parentérale intraveineuse : 0,5 mg/kg/jour | } Plus la voie est centrale plus la dose active diminue |
| ⇔ voie péridurale : 0,1 mg/kg/jour | |
| ⇔ voie intrathérale : 0,05 mg/kg/jour | |

Remarque sur les voies d'administration

Confère schéma de coupe transversale de vertèbre lombaire.

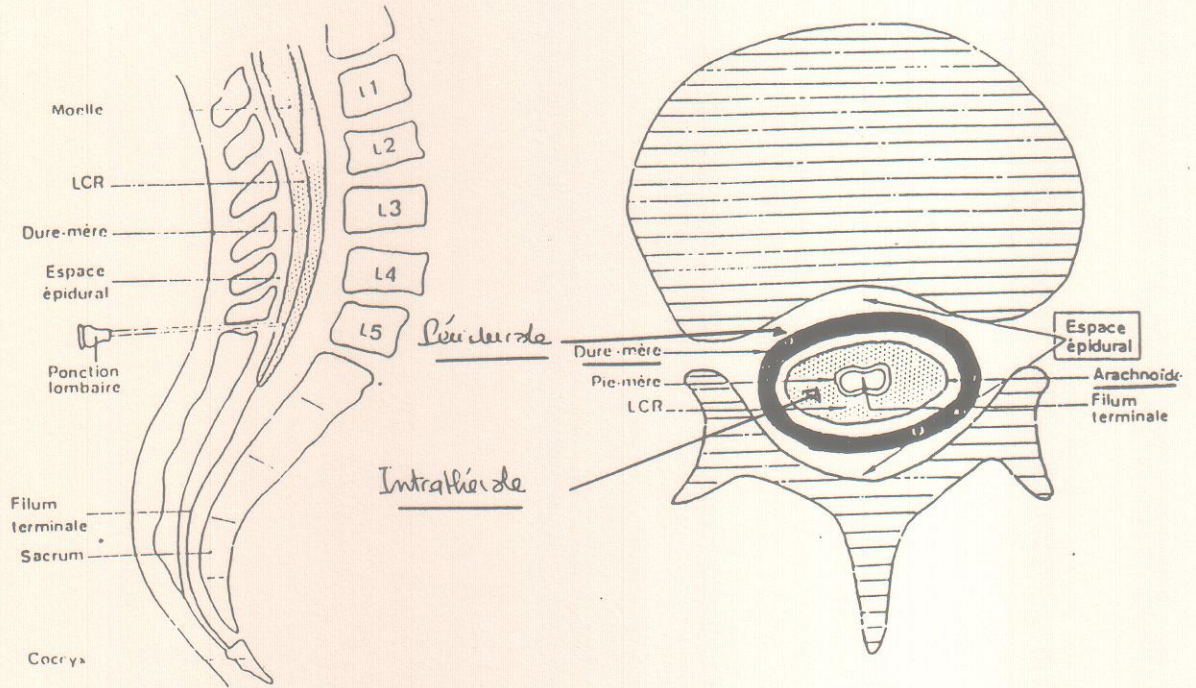
N.B. : - péridurale = épidurale : on injecte dans l'espace péridural sans traverser les méninges
 - intrathérale = intradurale : on injecte directement dans le LCR après traversée des 2 méninges que sont Dure-mère et Arachnoïde

La péridurale est souvent utilisée lors des accouchements on injecte des morphiniques de type FENTANYL® qui permettent une analgésie importante.

L'intrathérale est bien sûr peu courante, réservée aux douleurs intenses et uniquement en milieu hospitalier.

coupe verticale

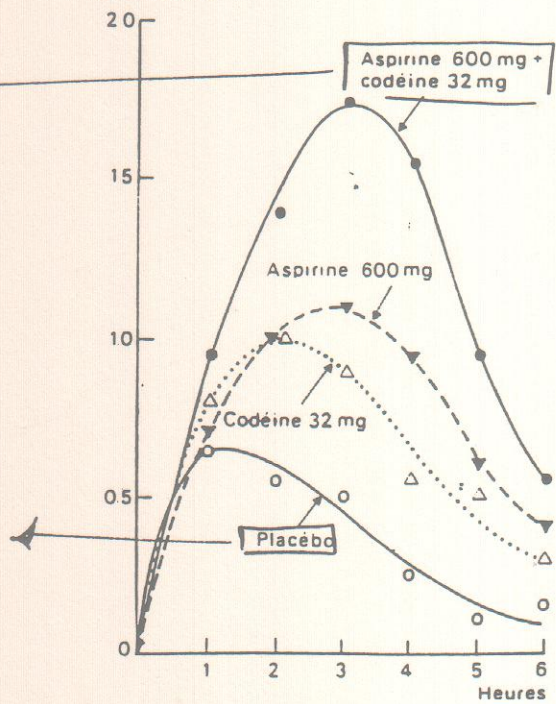
coupe transversale



Nette augmentation de l'effet grâce à l'association

Effet non négligeable mais qui disparaît rapidement

Différence d'intensité de la douleur





D'ailleurs, il existe des systèmes en silicone : cathlons qui peuvent rester plus d'un an en place, et permettent l'injection régulière de morphiniques alors que des cathéters classiques devraient être changés et ôtés plus rapidement.

Retour page 26

- Importance du respect des délais entre les prises : jamais de prescription "à la demande"

- Associations

Le morphinique associé ne sera jamais majeur mais soit dextropropoxyphène (Di Antalvic®) soit la codéine.

Cf figure 6 p. 26 : Noter l'importance

- de l'effet placebo
- d'une association par rapport à un produit seul.

Les associations rencontrées sont :

- dextropropoxyphène ou codéine + aspirine ou paracétamol

Intérêt : les mécanismes d'action sont différents donc les effets s'additionnent.

Remarque : - 20 mg/comprimé de codéine est la dose exonérable, mais pour un effet antalgique il faut plus de 20 mg.
- En plus, dans Di Antalvic® il y a 30 mg/comprimé de dextropropoxyphène or cette dose est insuffisante.

Résultat : le patient prend 2 comprimés à la fois.

Dans : Antalvic® par contre le dosage est de 65 mg.

N.B. : La vitamine C n'ajoute en rien à l'effet antalgique en dehors de l'effet placebo ! (ni effet propre ni potentialisation).

Page 26

II - LES ANTAGONISTES

Retenir Naloxone en intraveineuse en cas d'overdose.

Page 27

C - LES ANTALGIQUES NON MORPHINIQUES

Remarque : Eviter le terme "toxicomanogène" ou "non toxicomanogène" à propos des antalgiques. *because la prof elle aime pas !*

1 - Classification

Trois types de composés existent :

- 1/ → antalgique + antipyrétique + anti-inflammatoire = aspirine + AINS
Sachant que les antalgiques de choix sont Ibuprofène et Fénoprofène.



2/ → antalgique + antipyrétique
Ex. : Paracétamol + Noramidopyrine

N.B. : Noramidopyrine n'est utilisée que comme antalgique et sa présence dans toute association doit être expressément mentionnée dans le nom de spécialité car même si il est très rare, elle entraîne un effet indésirable très grave : l'agranulocytose (20 % de mortalité).

Tableau VIII - page 27

Souvent la noramidopyrine est associée aux anticholinergiques pour leur effet myorelaxant au niveau viscéral → douleurs viscérales.
utilisée alors dans les

3/ → Antalgiques purs
Idarac® floctafénine à retenir (c'est une molécule proche de glafénine, GLIFANAN®, récemment retirée à cause de la fréquence de cas de troubles hématologiques et chocs anaphylactiques).
Acupan® est peu utilisé et uniquement par voie parentérale.

Bilan : les antalgiques représentent une très forte consommation pour finalement peu de produits par rapport à d'autres indications. (Ex. : antihypertenseurs : nombreuses classes !)

Page 28

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

On va insister sur l'aspirine
Il existe de nombreuses formes :

- "ordinaire" type Usines du Rhône
C'est de loin la plus toxique au niveau gastrique.
Faites l'expérience de "la petite cuillère" : aspirine plus un peu d'eau dans une cuillère.

→ la dissolution donne des cristaux macroscopiques, qui provoquent une hémorragie de 3 à 5 ml de sang !
A déconseiller absolument !

- soluble type Aspégic®, Catalgine®

N.B. : Attention aux dosages { 100 mg nourrisson
250 mg enfant
500 et 1000 mg adulte

Rappel : l'index thérapeutique de l'aspirine est peu élevé.
Cette aspirine soluble est un sel qui donne donc une solution vraie (dans le verre) mais qui précipite au pH de l'estomac.

Avantage : la taille des cristaux diminuant, l'agression mécanique est moindre.

- effervescente type UPSA

Elle existe maintenant en 330 mg et 500 mg.
Présence d'acide citrique générateur des bulles. Or, le patient, il les aime bien, les bulles !...
Cette forme est SALEE il faudra donc être prudent en cas de régime sans sel pour HTA, corticothérapie.

↳ Intérêt scientifique des *Bulles* : elles augmentent la vidange gastrique donc limitent la station dans l'estomac.



- Entérique : à libération prolongée
L'AAS n'est libéré qu'au niveau intestinal.
Aspirine type Aspirine pH 8® ou Rhonal®
Qui dit formes différentes dit utilisations différentes :

- action antalgique et antipyrétique
→ formes soluble et effervescente
dose : 1 à 3 g/jour (adulte)
- action anti-inflammatoire
→ forme à libération contrôlée (Rhonal®)
dose doublée (comme pour les AINS : Ibuprofène)

N.B. : Suivent quelques posologies à SAVOIR et à SAVOIR UTILISER !! (il paraît que l'étudiant de pharma moyen n'est pas très doué en calcul mental..., le jour de l'examen en tous cas !).

Que ce soit pour Paracétamol ou Aspirine ce sont les mêmes : **doses efficaces** chez le nourrisson.

Le VIDAL dit : 25 à 30 mg/kg/jour

En pratique c'est : 50 mg/kg/jour

Si vous ne retenez qu'une chose du cours, c'est ÇÀ !

(Le petit détail en plus c'est que la posologie est aussi de 50 mg/kg/jour pour tout antibiotique chez le nourrisson, ou presque).

3 - Mécanisme d'action

Même si l'aspirine est un vieux médicament (100 ans !) on ne connaît pas parfaitement son mode d'action si bien qu'on ne peut ni justifier ni "déconseiller" les associations aspirine-paracétamol très en vogue actuellement. (de même que l'alternance aspirine/paracétamol).

Figure 7 - page 28

On sait quand même que l'aspirine inhibe la cyclooxygénase donc la synthèse de prostaglandines, alors que paracétamol agit en plus sur le recaptage des radicaux libres.

Remarque importante : l'inhibition de la cyclooxygénase plaquettaire par l'aspirine est IRREVERSIBLE : l'enzyme ne fonctionnera plus jusqu'à la mort de la plaquette (8 à 10 jours). Ceci est particulièrement important pour l'action antiagrégante, présente aux très faibles doses.

Le plus important d'un traitement antalgique est de prendre les doses à horaires fixes avec un espacement correct : de 4 à 6 h. Bien spécifier au patient de ne pas attendre le retour de la douleur (ou fièvre).

- Action anti-inflammatoire

Doses plus élevées sur un plus long laps de temps, donc recours aux formes LP (entériques).



Page 29

Action antiagrégante

Les doses sont beaucoup plus faibles.

De l'ordre de 100 à 150 mg/jour (adulte).

Cette indication fait l'objet d'une discussion actuellement et on parlerait de doses à 300 mg/j.

Une spécialité est même sortie récemment : Kardegic®.

Mais, selon certains (dont le prof) le bénéfice d'une telle dose n'est pas évident : on est certain de l'activité antiagrégante à 100 mg alors qu'on l'est moins à 300 mg.

HÔPITAL ÉDOUARD-HERRIOT

Place d'Arsonval
69437 LYON Cedex 03
Tél.: 78 53 81 11
N° FINESS : 690 783 154



Hôpitaux de Lyon

Service de Chirurgie
Orthopédique

Ligne directe : 72 34 47 10

OL 03 74

Re [redacted]

DIANTALVIE

2 gélules en cas de douleur sans
dépasser 6/jour

PROFENID LP

1 CP / jour

CYTOTEC

1 CP matin et soir

| | |
|-----------------------|--|
| HOP. EDOUARD HERRIOT | |
| [redacted] | |
| [redacted] | |
| 150 T TARIF CHIRURGIE | |

Pharmacie R
Place du 11 Novembre
69300 VERNAISON
Téléch. : 046 - 00 70



RONEO IV du 21/10/94 - 8 h 10 h
PHARMACOLOGIE - Mme CHAMBA

GOFTI Leïla
ROULLET Florence

RAPPELS SUR LES PROPRIETES DE L'ASPIRINE

Les mêmes doses sont administrées pour l'obtention des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Par contre, doses plus faibles pour les effets anti-inflammatoires mais là, traitement de plus longue durée : on recherche un effet soutenu (et il faut un délai à l'action anti-inflammatoire). Autre activité particulière à l'aspirine : l'action antiagrégante plaquettaire à dose faible.

LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DU PARACETAMOL

Le Paracétamol agit différemment : captage des radicaux libres, mais même utilisation que l'aspirine.

Doses : Adulte 1 à 3 g/j } à retenir
 Enfant 50 mg/kg/j }

Dans le Vidal, les doses sont de l'ordre de 25 mg/kg/j ce qui est insuffisant.

Le Paracétamol n'a presque pas d'effets secondaires : c'est l'antalgique qui a le moins d'effets indésirables si ce n'est des effets hépatiques.

C'est pourquoi les boîtes de Doliprane 500 mg ne contiennent que 16 comprimés (→ 8 g par boîte) car si ingestion de plus de 8 g de Paracétamol on a une toxicité Hépatique importante avec possibilité de décès du patient.

LES PROPRIETES DE LA NORAMIDOPYRINE

C'est un dérivé pyrazolé. Utilisation moins courante que les deux autres.
La Noramidopyrine inhibe la synthèse des prostaglandines.

Son emploi est limité car peut donner des chocs anaphylactiques et il y a des possibilités d'agranulocytose : complication grave qui peut conduire au décès. L'agranulocytose se manifeste par une fièvre avec ulcération buccale, faisant penser à une angine.

Elle peut arriver à un patient lors de la première prise de Noramidopyrine ou lors de la énième prise.

On peut l'utiliser pour des douleurs importantes, comme les douleurs viscérales.

La Noramidopyrine par son action se rapproche plus des morphiniques faibles que de l'Aspirine et du Paracétamol.

PROPRIETES DE LA FLOCTAFENINE (// GLAFENINE)

Molécule assez efficace mais n'a pas vraiment remplacé la glafénine.

RETENIR, que pour les antalgiques, on prescrit toujours le même nombre de comprimés : jusqu'à 6/jour.

Et, comme on compte sur l'effet Placebo : 2 comprimés par prise.

Remarque : Sur une ordonnance on lit souvent : 2 comprimés en cas de douleur. Mais pour les douleurs prévisibles, mieux vaut prévenir en anticipant les prises régulièrement.
C'est vrai pour l'Aspirine, le Paracétamol, la Noramidopyrine.



5 - Les effets indésirables - (p. 29)

a/ Aspirine

- Cf déjà vu à propos des cristaux d'Aspirine.

Lorsque la forme est à délitement entérique : pas de toxicité gastrique.

Mais, quelque soit le mécanisme d'action et la localisation de l'action pharmacologique il y a inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Or, les prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique, augmentent le mucus et le flux sanguin (pour une bonne irrigation).

Donc leur inhibition induit une moindre protection de la muqueuse. Cette action est vraie aussi quelque soit la forme galénique utilisée.

L'Aspirine a donc un effet gastrique, mais il n'y a aucun rapport entre Aspirine et ulcère duodéal : avec une utilisation normale pas de troubles en vue !

- "Nausées et vomissements" : 0,3 %, le plus souvent type urticaire, il y a des possibilités d'asthme à l'Aspirine. (En effet, quand inhibition de la cyclooxygénase, report sur la voie de la lipooxygénase et augmentation de la production de LK, or ces molécules sont de puissants allergisants).

Lorsqu'une personne fait de l'asthme à l'Aspirine il faut en plus écarter les autres AINS.

b/ Paracétamol

Retenir que c'est l'antalgique de référence pour les ulcéreux et les femmes enceintes.

Remarque : Certains pensent que le Paracétamol est moins efficace que l'Aspirine, mais c'est loin d'être prouvé.

A PROPOS DES INTOXICATIONS AIGUES

Aspirine : Retenir les chiffres : adulte = 20 g (\Leftrightarrow 40 comprimés)
enfant = 5 g

et le fait que le traitement consiste en une alcalinisation des urines et une réhydratation (compense l'acidose métabolique).

Paracétamol : Le surdosage peut survenir en une prise ou au long cours,

Il y a alors atteinte hépatique, celle-ci est due à une surcharge des enzymes du métabolisme du Paracétamol qui induisent un dérivé toxique.

Il y a insuffisance en glutathion et pour la compenser on donne de la N acétyl cystéine (MUCOMYST) ou (FLUIMICIL).

Ce sont des mucolytiques : ils diminuent la viscosité et l'élasticité des sécrétions bronchiques.

Rappel : Il y a constamment sécrétion d'un mucus bronchique, véhiculé par les cils, pour cela il faut une viscosité et une élasticité correcte.

un mucolytique diminue viscosité et élasticité

un mucorégulateur les augmente (Ex. : Carbocistéine dans RHINATIOL, MUCICLAR).

MUCOMYST® sachet est un antidote à l'intoxication au Paracétamol.

6 - Les contre-indications

Cf poly.



7 - Les interactions médicamenteuses

On rappelle que le Methotrexate est un anticancéreux mais c'est aussi un antalgique d'action lente.

Il est formellement contre-indiqué avec l'Aspirine.

8 - Les modalités de traitement

Pour les associations d'antalgiques il faut utiliser des doses suffisantes.
On peut associer morphinique + non morphinique.

D - LES PSYCHOTROPES

= Action sur le système nerveux central

Ils ont un effet différent des autres antalgiques.

Ces produits s'utilisent à long terme, donc pas pour des douleurs aiguës.

Emploi pour les douleurs en neuropathie, les douleurs post zonériennes (Zona), et les douleurs de déafférentation (après amputation).

On les emploie donc pour

⇒ Toutes les douleurs de lésions nerveuses qui ne répondent pas aux autres antalgiques (morphiniques et non morphiniques).

I - LES ANTIDEPRESSEURS

Ces médicaments ont la caractéristique d'appartenir à des classes différentes mais ont en commun un long délai d'action (> 15 jours).

L'activité antalgique demande aussi un certain délai, et les règles d'utilisation comme antalgique sont les mêmes que celles comme antidépresseurs.

Au début du traitement, on instaure des doses progressives, il faut attendre le délai d'action pour l'obtention de l'effet.

⇒ On utilise les antidépresseurs pour des soins à très long cours et pour des douleurs chroniques.

Leurs effets indésirables sont liés aux effets cholinergiques.

Les produits les plus utilisés : clomipramine ANAFRANIL
amitryptiline LAROXYL
(fluoxétine PROZAC : seulement antidépresseur)

II - AUTRES PSYCHOTROPES

Les benzodiazépines sont anxiolytiques ou hypnotiques (≠ troubles du sommeil).

La benzodiazépine la plus utilisée : TEGRETOL carbamazépine (emploi dans l'épilepsie) ici emploi pour ses effets sédatifs.

Les neuroleptiques : prescription dans les troubles de la schizophrénie, emploi pour la sédation.



E - TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

à lire

CONCLUSION

Retenir le côté subjectif de la douleur.
Quelque soit son origine, le médecin est tenu de la prendre en compte et de la soulager (apparemment ce n'est pas une évidence...)
Dans le traitement, importance des prises à heures régulières.

Cf ordonnances en fin de poly

- Ordonnance n° 1

DI ANTALVIC
PROFENID
CYTOTEC

Ici, c'est un cas d'entorse.

Le pharmacien devra expliquer que la douleur sera intense au début, d'où la prise de Di Antalvic à heure régulière : 2 comprimés puis 1 comprimé toutes les 5 h (avant l'apparition d'une crise douloureuse).

Au bout de quelques jours le PROFENID (anti-inflammatoire) fera son effet ; la baisse d'inflammation entraînera une disparition de la douleur, il n'y aura donc plus besoin du Di Antalvic.

- Ordonnance n° 2

CLAMOXYL Antibiotique
Amoxicilline a un effet broncho-pulmonaire
six jours : respecter le temps de prescription

ASPEGIC 250 } Antalgiques c'est une mode de prescrire
DOLIPRANE } l'alternance entre les 2

MUCICLAR C'est un mucorégulateur
des sécrétions bronchiques (augmente viscosité et élasticité)
Ce sirop permet leur meilleure évacuation

OCTOFENE 200 DCI = Clofactol. C'est un antibiotique d'efficacité moyenne.
C'est un traitement adjuvant dans les infections broncho-pulmonaires

Note : Il n'y a pas de notions de surdosage avec les antibiotiques (sauf les phénicolés). Si on double par exemple les doses de CLAMOXYL, ça sera sans conséquence.

L'erreur serait de donner une dose non suffisante;

Et l'important, est la prise 2 fois/jour pour conserver l'effet bactéricide.

(Remarque : existence d'un nouvel antibiotique dont la prise ne se fait qu'une fois par jour).

A propos du temps de prescription d'un antibiotique : il est reconnu qu'il faut x jours de traitement pour tel ou tel antibiotique. Mais en fait, actuellement il existe peu d'essais qui ont réellement déterminé un temps nécessaire.

A propos de l'alternance AAS/Paracétamol : L'efficacité reste encore à prouver et ce qui est déjà sûr ce sont les problèmes d'utilisation pratique pour le patient.

Le pharmacien doit vérifier les doses d'Aspirine et de Paracétamol, mais en général on est loin des doses toxiques.



Des études ont montré que le temps entre 2 prises d'Aspirine n'était pas le même nécessaire entre 2 prises de Paracétamol → problème supplémentaire.
En pratique 6 prises /jour sont rarement prescrites, alors que ça serait ce qu'il y a de plus indiqué.

Remarque à propos de l'illogisme de certaines association :

La carbocistéine présente dans le RHINATIOL® a pour but d'évacuer les sécrétions bronchiques. Or, il existe du Rhinatiol-Prométhazine, la prométhazine ici étant employée pour son effet sédatif. Ça n'a pas de sens (si ce n'est donner un peu de paix aux mères) car pour tousser, il faut être éveillé !

S'exercer avec les exemples d'ordonnance à hiérarchiser les médicaments.

Ainsi, ici CLAMOXYL et ASPEGIC/DOLIPRANE sont essentiels.

MUCICLAR est complémentaire.

OCTOFENE est complémentaire/superflu

Se demander si la marge thérapeutique est étroite ? Ici non.

Fréquence des effets indésirables ? Chez l'enfant, il n'y a pas de contre-indications pour l'Aspirine, il n'y a pas de toxicité gastrique.

Interactions ? Sans.

Remarque : • L'expérience montre que la prescription associée Aspirine/Paracétamol est une alternance, il serait illogique de donner un sachet de chaque en même temps !

• La mention HR

Ici, Mme CHAMBA ne voit pas ce qui la justifie, normalement, elle serait indiquée si emploi d'un AINS pour l'infection broncho-pulmonaire.

L'Aspirine est prescrite comme antalgique, non comme anti-inflammatoire.



LES MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS

A - GENERALITES

I - INSULINE

L'insuline est indispensable à l'utilisation périphérique du glucose.

1 - Biosynthèse et métabolisme de l'insuline

Synthèse dans le réticulum endoplasmique des cellules β des îlots de Langerhans sous forme de pré pro insuline, puis stockage dans des vésicules sous forme de proinsuline, coupure de la molécule qui libère l'insuline à 2 chaînes, mise en réserve dans des granules, plus le peptide C. Ce peptide C est important, son dosage donne une idée sur la sécrétion d'insuline.

En permanence, stockage de 10mg d'insuline \leftrightarrow 200 UI.

2 - Sécrétion de l'insuline

Elle se fait selon deux modes :

- sécrétion basale = relargage permanent
- en réponse à un stimulus, d'où un pic d'insuline après chaque prise alimentaire

3 - Rôle de l'insuline

Cf tableau XI.

Quelque soit le lieu d'action (foie, muscle, tissu adipeux).

Il y a toujours des effets anaboliques et anticataboliques.

Ne retenir que les conséquences d'un déficit en insuline : tout concourt à une hyperglycémie.

Au niveau du foie : augmentation de la production de glucose.

A la périphérie (muscles et tissus adipeux) : L'emploi du glucose est favorisé par l'insuline qui se fixe sur ses récepteurs. Donc, si déficit en Insuline, le glucose circulant augmente.

Selon les quantités absorbées de glucose, il y a des différences d'utilisation. Un excès d'insuline favorise la constitution du tissu adipeux.

Normalement, la glycémie est à 0,8 g/l.

Mais beaucoup de gens ont des troubles de l'insulino sécrétion et cela peut conduire à un diabète (dû aussi à une résistance périphérique à l'insuline).

Cf courbe schéma 1

Retenir que pour un sujet intolérant aux HC, s'il est jeune on lui fera une épreuve d'HGPO, mais s'il est âgé, l'espérance de vie se limitant à une dizaine d'années, cette épreuve est parfaitement inutile.

Cf schéma 2



II - LES CARENCES EN INSULINE (p. 36)

1 - Diabète insulino-dépendant

C'est le diabète maigre ou dit de type I.

Le médicament presque obligatoire du diabète insulino-dépendant (DID) est l'insuline.

C'est le diabète du sujet jeune, il renferme une composante héréditaire (thérapie génique en vue ?)

C'est une maladie auto-immune où destruction des cellules β des îlots de Langerhans.

Les circonstances de découverte : perte sans raison de 3-4 kg chez l'adolescent. Ce type de diabète est souvent associé à une cétose. Premier signe possible : un coma cétosique.

Comme il y a un défaut de synthèse et de sécrétion d'insuline on traite par de l'insuline, par voie injectable, plusieurs fois par jour.

Certains endocrinos tentent les sulfamides hypoglycémiantes (SHG) pour **stimuler la sécrétion d'insuline**. Or, ces patients, sont en état d'hyperglycémie et ont donc déjà les cellules hyperstimulées, on peut donc se demander si une stimulation supplémentaire est vraiment nécessaire.

En fait, la prescription dépend de l'état du pancréas.

2 - Le diabète non insulino-dépendant

C'est le diabète gras ou dit de type II.

On emploie pour le traiter des normoglycémiantes :

- les SHG
- les biguanides (GLUCOPHAGE®)

La majorité de ces diabétiques a un embonpoint, mais 20 % ne présente pas de surcharge pondérale.

Le diabète non insulino dépendant (DNID) apparaît chez le sujet moins jeune, le schéma classique est: vers 30 ans une intolérance aux HC puis vers 40/50 ans le développement d'un diabète non insulino dépendant.

Le plus souvent ce diabète n'est pas associé à une cétose.

Dans un premier temps du diabète non insulino dépendant, il y a hypersécrétion d'insuline puis le pancréas ne répond plus d'où la nécessité de SHG ou Metformine (DCI du GLUCOPHAGE®).

Les caractéristiques cliniques diffèrent de celles du DID, mais l'évolution à long terme est la même, avec les mêmes complications métaboliques (différents types de coma).

Cf schéma 3

Doivent faire attention les personnes qui ont des antécédents familiaux de DNID, d'intolérance aux HC.

Un diabète non insulino dépendant conduit à des hyperglycémies fréquentes. Et on entre dans un cercle vicieux : l'hyperglycémie épuise le pancréas, ce qui entraîne un défaut de sécrétion d'insuline...

Les complications sont quasi inéluctables (dites dégénératives).

Cf schéma 4

Cf figure 5 : Un point important chez les diabétiques : c'est les déficits moteurs et sensitifs. La peau perd sa sensibilité tactile, surtout au niveau des pieds.

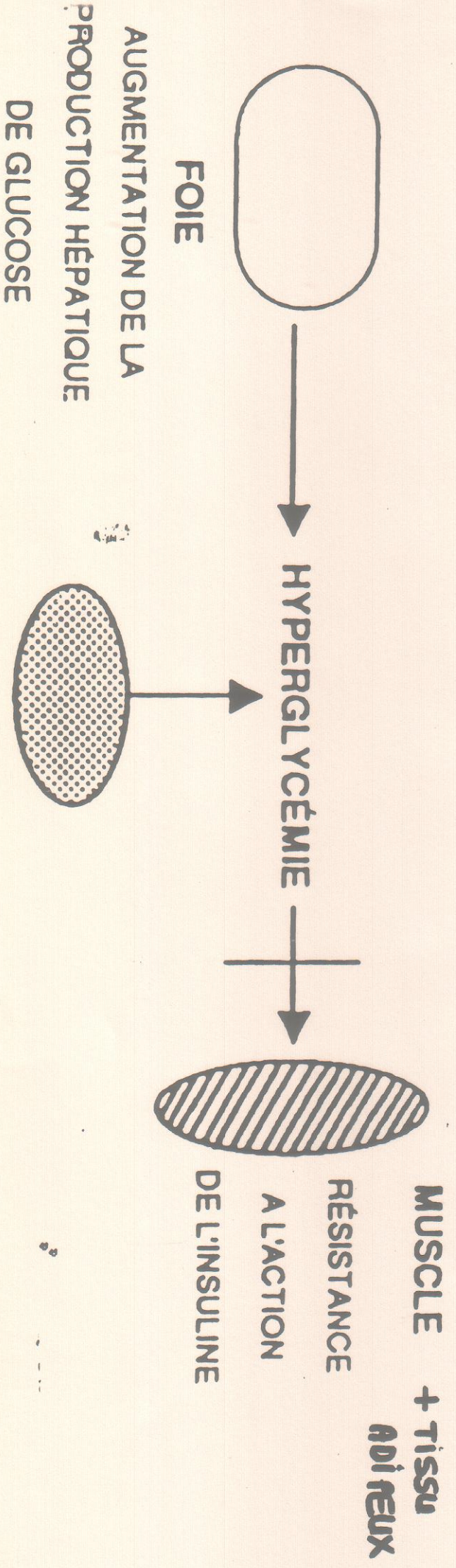
Souvent le malade, obèse, ne peut voir ses pieds et comme la sensibilité est diminuée, il ne prend pas conscience de la nécrose digitale qui s'installe → se termine par une amputation.

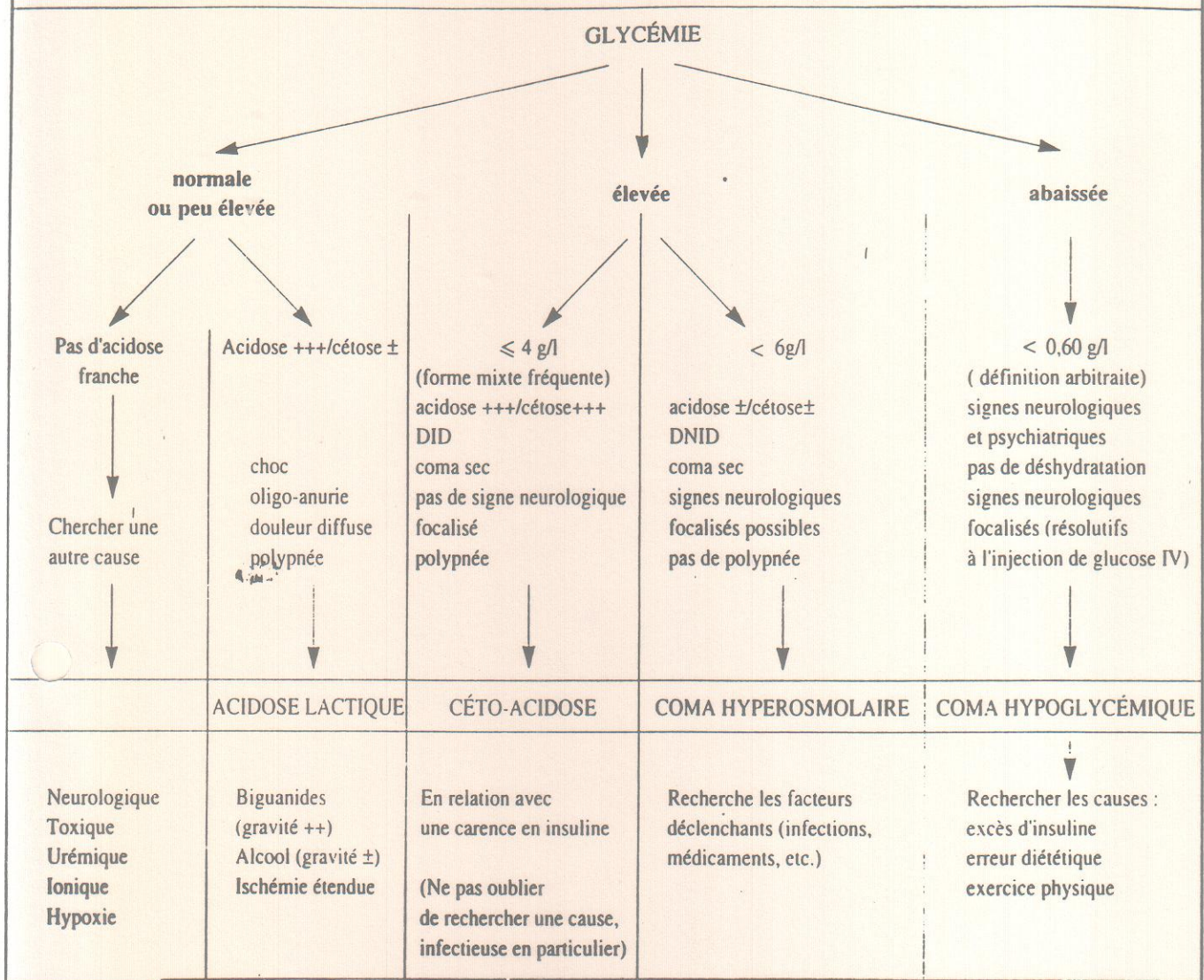
3 anomalies des métabolisme glucosé : Insulinopénie relative ou complète (pancréas non fonctionnel)

C'est l'atteinte des Récepteurs à Insuline d'oü une mauvaise utilisation on périphérique

- défaut de sécrétion de l'insuline
- résistance de l'insuline à son action
- ↑ production de glucose par le foie

En general, ces 3 anomalies sont associées à des degrés divers





| ACTION | SÉQUENCE | SPÉCIALITÉ | ORIGINE | CONCENTRATION | DURÉE |
|-----------------|----------|--|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Brève | animale | VÉLOSULINE ENDOPANCRINE | porc porc | 40 U/ml 10-40 U/ml | 30 min-6 h 10 min-6 h |
| | humaine | UMULINE RAPIDE ACTRAPID HM VÉLOSULINE ORGASULINE | biosynthétique | 40-100 U/ml | 30 min-6 h |
| | | | hémisynthétique | 40-100 U/ml | 15 min-6 h |
| | | | hémisynthétique | 40-100 U/ml | 30 min-6 h |
| hémisynthétique | 40 U/ml | 15 min-6 h | | | |
| Intermédiaire | animale | NPH | porc | 40 U/ml | 45 min-16 h |
| | humaine | UMULINE NPH MONOTARD HM PROTAPHANE HM UMULINE ZINC COMPOSÉE INSULATARD ORGASULINE NPH | biosynthétique | 40-100 U/ml | 1 h-16 h |
| | | | hémisynthétique | 40 U/ml | 2 h-18 h |
| | | | hémisynthétique | 40-100 U/ml | 1 h-20 h |
| | | | biosynthétique | 40 U/ml | 2 h-18 h |
| | | | hémisynthétique | 40-100 U/ml | 1 h-20 h |
| hémisynthétique | 40 U/ml | 30 min-16 h | | | |
| Mélanges | humaine | PROFIL 20, 30, 40 ACTRAPHANE30/70 MIXTARD 30/70, 50/50 | biosynthétique | 40-100 U/ml | 30 min-16 h |
| | | | hémisynthétique | 40-100 U/ml | 15 min-20 h |
| | | | hémisynthétique | 40-100 U/ml | 30 min-20 h |
| Prolongée | animale | LENTE MC | 30 % porc-70 % boeuf | 40 U/ml | 2 h-24 h |
| | humaine | ULTRATARD HM UMULINE ZINC | hémisynthétique biosynthétique | 40 U/ml 40 U/ml | 4 h-26 h 4 h-24 h |

Tableau XIII : Principales spécialités d'insulines

Schéma 1

Il faut savoir que la glycémie ne varie pas avec l'âge.

et Pour savoir si diabète il ya : Teste de la glycémie. Par affirmer un état diabétique, on veifie toujours sur 2 prelevements sur 2 quelques jours d'intervalle.

Différents cas :

→ $G < 1,15 \text{ g/l}$

d'Épreuve d'Hyperglycémie provoquée montre chez le sujet A, une utilisation correcte du glucose.

→ $1,15 < G < 1,40 \text{ g/l}$

de plateau lors de l'HGPO est plus haut (11 mmol/l) de sujet B est dit "Intolérant aux Hydrates de Carbone". Il présente déjà des troubles de perception de l'Insuline.

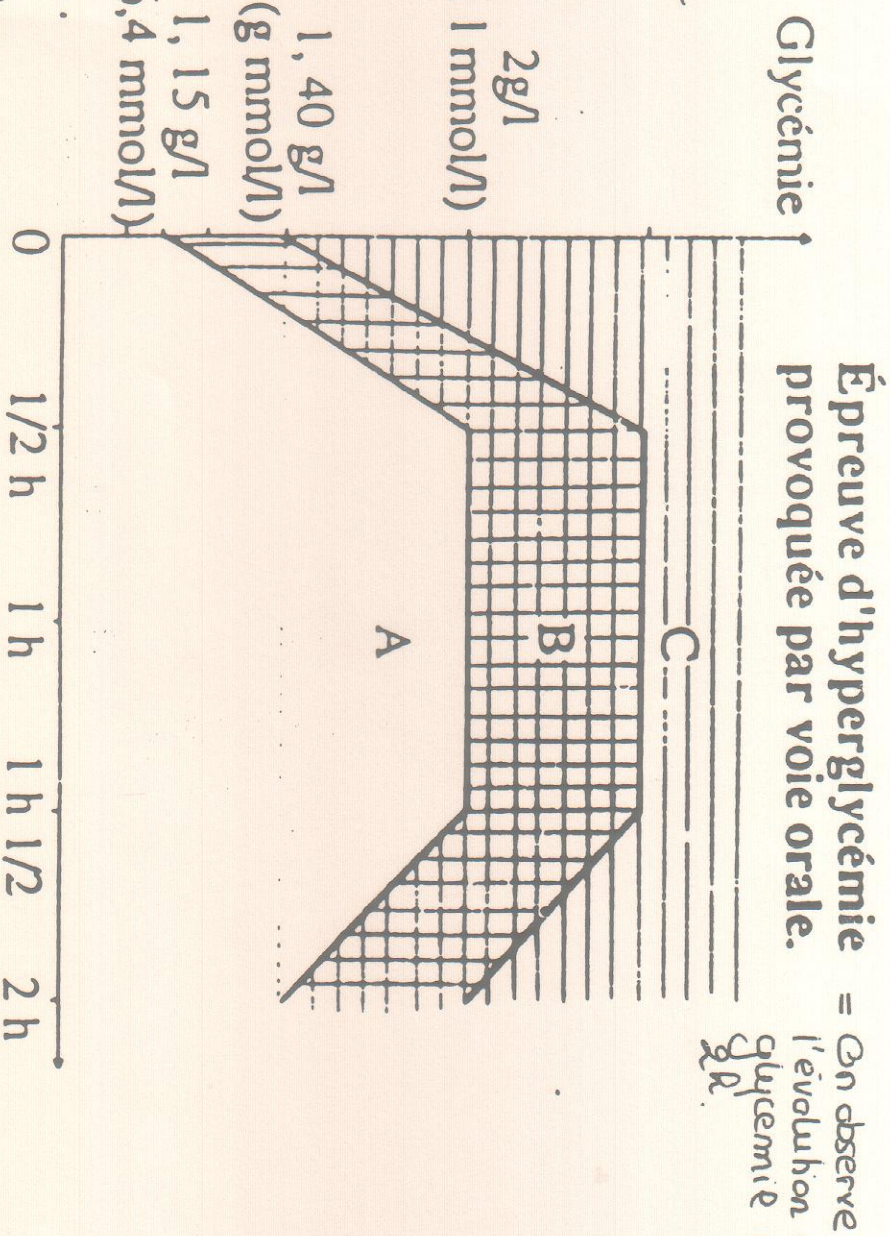
→ $G > 1,40 \text{ g/l}$

d'Épreuve d'HGPO est haute, le sujet est de façon évidente diabétique.

PHO : d'HGPO est précisée pour le dépistage et mon la surveillance des sujets diabétiques.

Si sujet âgé : $G > 1,40 \text{ g/l}$ HGPO haute

Genre $1,15$ et $1,40$ mmol/l aussi car l'intolérance aux H₂O n'a de risques qu'à long terme.



A : sujet normal

B : sujet ayant une intolérance aux hydrates de carbone

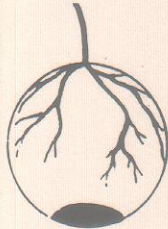
C : diabétique

COMPLICATIONS DU DIABETE CHEZ LE JEUNE AGE



Vaisseaux

- Atteinte des gros vaisseaux : artérite des membres inférieurs, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral. Elle est favorisée par l'HTA fréquente à cet âge.
- Microangiopathie : rétine, glomérules rénaux. Stade + avancé que la macroangiopathie, + grave.



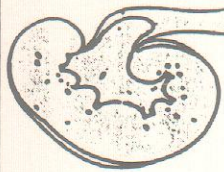
Œil

- Risque rétinien accru en cas de diabète ancien, mal contrôlé. 80% des personnes devenant aveugles suite à une maladie, le sont à cause du diabète



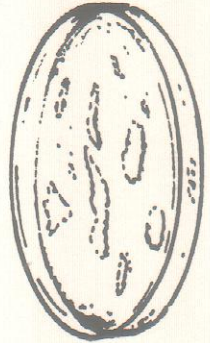
Nerfs

- Neuroopathies diabétiques, la douleur est atténuée par les psychotropes.
- Atteinte des nerfs moteurs et sensitifs : troubles sensitifs profonds, paralysie oculaire, amyotrophie des ceintures pelvienne et scapulaire.
- Parésies vésicales favorisant une infection urinaire.



Reins

- Evolution vers une atteinte rénale → dialyse
- Insuffisance rénale très fréquente retentissant à son tour sur le diabète.
- Nécrose papillaire évoluant souvent à bas bruit.



Infections

- Fréquentes quand le diabète est mal équilibré.
- Otite externe maligne à Pseudomonas aeruginosa : 50 % mortalité.
 - Pied diabétique limitant la mobilité et l'autonomie.
 - Escarres d'apparition très rapide.



III - LES COMPLICATIONS DU DIABETE

lire

B - L'INSULINOTHERAPIE (p. 37)

1 - Les principales spécialités

Cf tableau XII.

Les insulines porcines ou bovines sont très voisines de l'insuline humaine. La différence ne se fait que sur 1 ou 2 AA.

Une fois purifiées, on peut les administrer à l'homme sans problème et avec une bonne efficacité.

Les préparations retard se font à partir de zinc et de protamine.

Importance de la colonne DUREE (et délai d'action).

Insulines Brèves

Ce sont les seules utilisées en urgence.

Seules les insulines en solution limpide sont administrées en intraveineuse
les autres en sous cutanée ou intramusculaire ⚠ Jamais en intraveineuse.

Insulines Intermédiaires

Nécessitent un délai de 1 à 2 h

Insulines prolongées

Délai de 2 à 4 h

} ≠ Urgence

On associera les différentes insulines pour maintenir une insulïnémie constante dans la journée.

Les formes galéniques : flacon/cartouche

- flacon 40 U/ml de solution (U = Unités)
- cartouche uniquement 100 U/ml

Ces dosages sont importants à connaître.

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

3 - Propriétés pharmacologiques

4 - Indications et conduite du traitement

} lire

Avantage des stylos à insuline (dans lesquels on place des cartouches d'insuline).

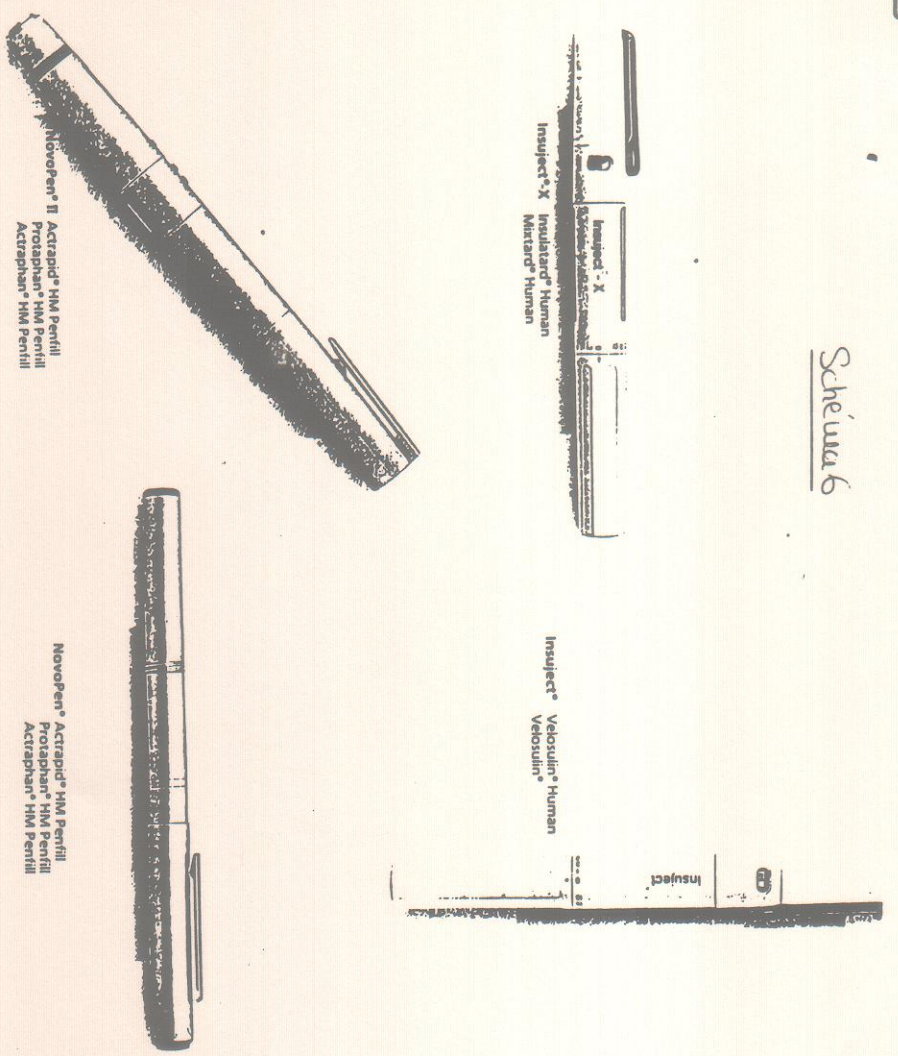
Cf schéma 6

Ils permettent une injection facilitée, et moins douloureuse.

Les lieux d'injection : abdomen
cuisse/intérieur du bras
dos (par tierce personne)

Précaution : selon la région d'injection, la résorption n'est pas la même. Donc, si première injection à 08 h, elle devra tous les matins se faire au même endroit, en se translatant de 1 cm chaque matin, mais toujours dans la même région (évite l'hypotrophie).

Schéma 6

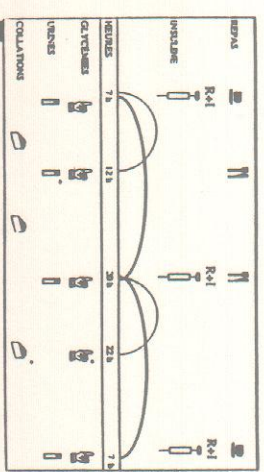


Le quartette des «Pens»
sur lesquels on peut appuyer
où qu'il faut tourner.

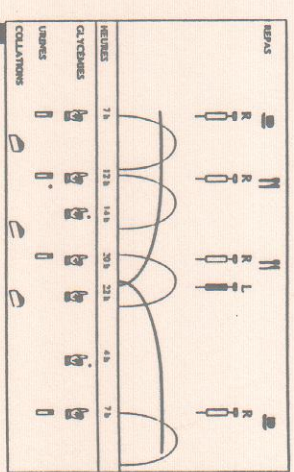
Pour de plus amples informations, veuillez s.v.p.
consulter le Compendium Suisse des Médicaments

Novo Nordisk

-Le choix de l'insuline et le schéma thérapeutique dépendent du patient (âge, mode de vie) et de
révolution du traitement.
-Une période de plusieurs mois ou années précède l'état d'insulino-dépendance absolue.
Cependant, plus le traitement est précoce, meilleurs sont les résultats à long terme (stabilité
de l'état métabolique).



1 Principes de l'auto-surveillance glycémique et urinaire au
cours du schéma à 2 injections d'insuline (R: insuline rapide, L:
intermédiaire). L'astérisque indique le caractère facultatif du
contrôle ou de la collation au cours d'un traitement optimisé.



2 Principes de l'auto-surveillance glycémique et urinaire au
cours du schéma à 4 injections d'insuline (R: insuline rapide, L:
lente). L'astérisque indique le caractère facultatif du contrôle ou
de la collation au cours d'un traitement optimisé.

Figure 12 : Quelques schémas d'insulinothérapie. Dans tous les cas, la répartition des repas tient
compte de l'horaire des injections (d'après La Revue du Praticien, 1991).
-Parfois dans certains cas, utilisation de l'insuline dans les DNID :
-en période d'agression chirurgicale ou traumatologique + apport de glucose per os,
-en cas d'échappement au traitement hypoglycémiant (l'insuline restaure la fonction
insulino-sécrétoire)
-en cas d'échec du régime et du traitement hypoglycémiant
-si apparition d'un début de complications dégénératives

Schéma 7

A chaque prise alimentaire
on injecte une ou une
d'insuline rapide (Gempresation)
En + : l'insuline d'action
prolongée, elle correspond à
la réaction basale.



Mise en place du traitement

En général pour un adulte : 0,5 UI/kg/j
enfant : 1 UI/kg/j

Puis on adapte les doses, pour ça, on se basera toujours sur la glycémie.

Exemple de traitement d'insuline cf fig 9 p. 39
ou schéma 7

1 et 2 = schémas thérapeutiques différents.

Savoir que plus le sujet est jeune plus on augmente le nombre d'injections (3 à 4 injections / j) son espérance de vie étant élevée, on recherche une glycémie très stable pour éviter les pics d'hypo et d'hyper glycémie. Car ce sont les variations qui ont des effets particulièrement néfastes.

Toutes les insulines ne sont pas associables dans une même seringue. Dans le cas général : 2 seringues.

Les diabétiques doivent surveiller leur glycémie : Importance de repas équilibrés, de bien prendre son repas après l'injection d'insuline (30 mn).

⇒ Surveillance complexe

Nécessité d'un carnet de surveillance où sont notés :
- les exercices physiques
- les collations
- les doses d'insuline
- Bref TOUT

Remarque : si injection de 8 UI à midi, repas normal et patient en hypoglycémie et que c'est aussi pendant 3-4 jours, il faudra diminuer la dose d'insuline à midi.
Mais pas d'adaptation au coup par coup.

Fin du cours du 21.10.94



RONEO IV du 26/10/94
PHARMACOLOGIE GENERALE - Mme CHAMBA

GOFTI Leïla
ROULLET F.

5 - Effets indésirables de l'insuline

Les signes d'hypoglycémie chez le diabétique peuvent être donnés par les sulfamides hypoglycémisants (SHG). ^{aussi}

Chez le DID, des effets indésirables peuvent survenir quand erreur de dosage de l'insuline (ça ne devrait pas arriver et pourtant...).

Cf tableau XII : Principaux signes de l'hypoglycémie (HypoG)

Noter que les états infectieux créent une résistance à l'insuline, donc en cas d'infection penser à augmenter les doses d'insuline.

Les problèmes d'élocution, les troubles visuels peuvent signaler un coma vigile, un état de torpeur.

Les signes les plus faciles à reconnaître sont liés à la réaction adrénérgique. Ce sont des signes d'alarme qui doivent être corrigés le plus vite possible (par administration de Glucagon en [I.V.]).

Si la personne est inconsciente : perfusion de glucose.

orale de Glucose à laquelle peut s'ajouter une administration

Se pose le problème de la conservation de l'insuline

- surtout pas de congélation
- conservation conseillée dans le bas du frigo

si flacon fermé : délai de péremption de 2 ans

si flacon ouvert, à température ambiante, conservation de l'activité une quinzaine de jours, à condition que la température < 25/28°C (si température > 28°C : 3 jours).

Les risques d'une insuline mal conservée :

Pas de toxicité mais comme il y a une baisse de l'activité : perte d'efficacité biologique et le diabétique risque des pics d'hyperglycémie.

6 - Contre-indications/Interactions

Les risques d'interactions médicamenteuses se rencontrent avec la corticothérapie, l'aspirine à haute dose. Il faudra donc une adaptation des posologies. Mais JAMAIS arrêt de l'insuline. L'insuline en effet pour un DID est la médication majeure.

Conclusion : L'insuline est LE médicament du DID.

Elle n'est pas exclue au DNID : elle peut être donnée mais pas en 1ère intention.

Les médicaments du DNID sont les SHG et le biguanide (Metformine).

C - ANTIDIABETIQUES ORAUX (p. 40)

I - LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS (SHG)



1 - Principaux représentants et caractéristiques cinétiques

Cf tableau

Les sulfamides sont classés ici en 1ère et 2ème génération.

1ère génération : ce sont les premiers mis sur le marché, leurs activités étaient relativement faibles, ils nécessitent une dose assez importante.

2ème génération : - Leur activité est plus forte pour DIAMICRON® et GLUTRIL®.
- pour les derniers produits employés (type DAONIL®) leur activité est très forte (doses faibles \approx 5-15mg/j et non plus (100 \rightarrow 500mg/j),

MAIS

Cette classification n'est pas très bonne.

Se reporter au Mémo Med où la classification se fait par la **durée d'action**, ce qui est plus intéressant.

La durée d'action est un paramètre important, surtout pour les personnes âgées (qui, de manière physiologique, tendent à devenir insuffisantes hépatique ou rénale).

En effet, les SHG ont souvent un métabolisme hépatique ou rénal important.

\Rightarrow Les SHG sont quand même prescrits chez la personne âgée moyennant cependant une surveillance étroite pour éviter les surdosages.

Remarque à propos des RMO sur les SHG :

Pour les plus de 70 ans, il faut choisir des produits à $t_{1/2}$ vie courte (type DAONIL®)

2 - Mécanisme d'action

Cf figure 10 p. 40 (qui devrait vous rappeler quelque chose...)

Le mécanisme explique pourquoi on a un risque d'hypoglycémie avec les SHG.

Sur le schéma a) sortie de K^+ \leftrightarrow polarisation négative
b) sortie d'insuline, elle est Ca^{2+} dépendante

Retenir : Les SHG ont le même mécanisme que le glucose *lorsqu'il* est présent à un taux important : stimulation des cellules β et augmentation du taux d'insuline.
Ils suivent le mécanisme physiologique.

Remarque : La Metformine agissant différemment ne conduira elle jamais à une hypoglycémie

3 - Indications

Les SHG sont indiqués au DNID sachant que les cellules du pancréas sont encore fonctionnelles.

Si elles ne le sont plus : les SHG sont inutiles, ça revient au cas des DID (mais la non réponse des cellules est remise en cause par certains endocrinologues).

Savoir qu'il n'y a pas de contre-indication *complète* dans les cas des DID.

4 - Effets indésirables des SHG

- Ils sont importants à connaître.

Les SHG ^{sont} des médicaments à surveiller de près à cause des Risques Hypoglycémiques.
(Il paraît qu'il n'y en a pas beaucoup, donc retenir les quelques classes en question).



Les risques sont importants chez la personne âgée.

- risques quand mauvaise adaptation de la posologie (insuffisance rénale ou hépatique)

Le pharmacien doit bien conseiller :

- la prise avant les repas
- à ne pas compenser l'oubli d'un comprimé par 2 comprimés au repas suivant.
- à ne pas prendre de comprimé si on a prévu de sauter un repas.

* Toxicité non liée à l'effet hypoglycémiant :

Retenir que l'alcool est déconseillé chez les DNID (apport de sucre).

5 - Les contre-indications

- Barrer ~~DNID~~.

Lorsqu'il y a des complications aiguës du diabète : on n'utilise plus les SHG mais l'insuline (plus facile à piloter).

De même lorsqu'une femme DNID veut ou attend un enfant, on la met sous insuline pour avoir une glycémie plus stricte.

Idem lorsque le sujet va subir une chirurgie ou un traumatisme majeur. L'insulinothérapie permet de mieux adapter les doses.

Remarque : Retenir les noms et les caractéristiques du : DAONIL®

HEMI-DAONIL®, DIAMICRON®, GLUCIDORAL® qui sont les plus fréquemment prescrits.

II - BIGUANIDE HYPOGLYCEMIANT

Metformine GLUCOPHAGE®

- Pharmacocinétique
- Mécanisme d'action

PAS D'ACTION SUR LA SECRETION D'INSULINE

- Indication

DNID

On choisit la Metformine préférentiellement quand il y a surpoids car parmi les effets secondaires de la Metformine il y a : amaigrissement et anorexie, ce qui devient intéressant pour les diabétiques "bien portants"

- Effets indésirables

Au début des prises : vomissements, nausées, d'où on conseille la prise au milieu des repas (ça diminue ces inconvénients).

Pour 15/20 % des gens :
diarrhées
anorexie
goût métallique (retenir car typique)

L'effet indésirable majeur est : L'ACIDOSE LACTIQUE

qui peut entraîner un coma. Elle est due à une insuffisance rénale, une trop forte dose, ou à une association avec de l'alcool.

Les signes en sont : crampes, douleurs abdominales intenses. C'est 1 Urgence : L'acidose lactique peut évoluer vers un coma hypothermique et conduire à la mort.

- Les contre-indications



- Les interactions médicamenteuses

Produits de contraste, anesthésie
On passe alors les gens sous insulinothérapie

Retenir qu'il ne faut pas prescrire de Metformine s'il y a des signes de macroangiopathie (ce qui n'est pas rare chez les DNID) car on majore le risque d'Acidose lactique.

- Les RMO - cf p. 42

IDM = Infarctus du Myocarde

CONCLUSION :

Note sur les pompes à insuline

A l'étude : L'administration par voie nasale de l'insuline

Pour le DNID : Il est important de lui faire comprendre le caractère néfaste de vivre en hyperglycémie.

En effet : hyperglycémie → stimulation du pancréas d'où dans un 1er temps une hyperinsulinémie ce qui va épuiser le pancréas et aboutir secondairement à une insulino-pénie.

Lorsque l'insulino-pénie est trop avancée on ne peut plus prescrire des SHG, on doit avoir recours à l'insuline.

Il faut savoir, que l'hyperglycémie est souvent associée à une hypercholestérolémie et que 1/3 des diabétiques présentent une hypertension artérielle.

↳ Importants facteurs de Risque Cardio-Vasculaire
(IDM et AVC)
AVC = Accident Vasculaire Cérébral

Noter aussi que 80 % des DNID ont un surpoids corporel, cette notion peut être évaluée grâce au BMI.

BMI = Body Mass Index
ou Indice de masse corporelle

$BMI = \frac{\text{Poids}}{h^2}$ où h = taille du sujet

si BMI > 27,8 pour les hommes -----> obésité
27,3 pour les femmes

compris entre 20 et 24 -----> Normal
entre 25 et 27 -----> embonpoint ± fort

si BMI < 20 vous êtes maigre.

(J'en vois déjà qui sont sur leur calculette !...)

⚠ Règle générale à prendre en compte pour un DNID :

Ne jamais prescrire un antidiabétique oral avant d'avoir donné un régime.

⌋ Chronologie de la prise en charge d'un DNID :

- Recherche de la glycémie, si G > 2 g/l il n'y a pas besoin de faire une épreuve d'hyperglycémie provoquée

- Puis on évalue le poids.

• Si poids normal : on prescrit des SHG mais pas de biguanides (car chute de poids).

Les SHG stimulent le pancréas.

Mais, si cela se révèle insuffisant à baisser la glycémie on essaie l'association sulfamides + Metformine.

Et, si cela ne donne toujours pas de bons résultats : on administre de l'insuline.



• Si poids excessif

Faire deux dosages différents à jeun (1 mois d'intervalle).

Puis, on tente de faire maigrir le patient (souvent patients non motivés, donc on les envoie chez un diététicien qui établira un régime adapté aux goûts individuels).

Au bout de 3 mois on mesure la glycémie.

Trois cas :

- Le patient a maigri et la glycémie a baissé :

Le régime est donc efficace, on le continue.

Pas de prescription.

- Le patient n'arrive pas à maigrir (même quand le régime est suivi) et la glycémie reste élevée.

On prescrit alors l'association sulfamide + Metformine.

- Il y a amaigrissement mais la glycémie ne change pas.

On prescrit Metformine et on peut associer des sulfamides.

La prescription maximale étant de 3 comprimés de Metformine + 3 comprimés de sulfamides

Si avec ce dosage maximum on n'obtient pas de résultat, on passe alors à l'insuline.

Remarque :

On ne traite pas de la même façon les malades "jeunes" (40-50 ans) et les plus âgés (> 70 ans)

Se souvenir du principe : chez la personne âgée, il ne faut pas nuire, ne pas chercher la normalisation glycémique à tout prix, elle ne se justifie que chez les plus jeunes (avec une espérance de vie d'encore 20-30 ans).

De toutes façons, chez les plus de 70 ans, les complications qui ont eu lieu sont irréversibles.

Rq: Avec l'association Metformine-sulfamide, chez un DNID de 50 ans on arrive à abaisser la glycémie de 0,2 à 0,5 g/l.

Pour finir, des études ont montré qu'avec l'insuline il y avait diminution du Risque cardio-vasculaire, or aucune étude n'a montré cette diminution avec les sulfamides ou le biguanide.

TABLEAU (Garder les valeurs en mémoire)

| | | Glycémie à jeun | Glycémie post-prandiale |
|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| Sans traitement | Diabète | > 1,4 g/l (7,8) | > 2 g/l (11,1) |
| | Intolérance aux HC | < 1,4 g/l | entre 1,4-1,6 g/l |
| Avec traitement | Bon contrôle | < 1,2 g/l (6,6) | < 1,4 g/l (7,7) |
| | Equilibre moyen | 1,4-1,6 g/l (8,8) | < 1,8 g/l (9,9) |
| | Déséquilibre | > 1,6 g/l | > 1,8 g/l |

fin du cours du 26.10.94

RONEO IV DU 27/10/94 - 9 h - 10 h
PHARMACOLOGIE - Pr CHAMBA

GROFTI Leïla
ROULLET Florence

LES MEDICAMENTS NORMOLIPEMIANTS

Page 44

C'est une classe de produits très utilisée. On considère que 10 à 15 % des personnes vivant en pays industrialisés, connaissent au cours de leur vie des troubles du métabolisme lipidique.

Remarque : Il faut signaler l'existence de traitements abusifs, pour lesquels les troubles ne justifient pas la prise de normolipémiants.

Comme pour un DNID, le régime est le "traitement" essentiel.
Il existe une similitude de comportement thérapeutique face au DNID et aux hyperlipidémies, d'autant plus que ces pathologies sont fréquemment associées.

A - GENERALITES

I - METABOLISME

1 - Les lipoprotéines plasmatiques

Cf schéma 2 joint à la ronéo.

Les lipoprotéines permettent la "solubilisation" des lipides dans le sang et leur transport.

De structure variable, les lipoprotéines contiennent toujours :

- du cholestérol estérifié
- du cholestérol libre
- des apoprotéines
- des triglycérides

Aux différents types de lipoprotéines correspondent différentes propriétés. Ainsi, les HDL sont responsables du transport du cholestérol depuis les cellules périphériques jusqu'au foie.

Le taux de cholestérol et triglycérides varie selon le type de lipoprotéine : cf figure 11 p. 44.
Une caractéristique importante est à noter dans la figure 11 : c'est le caractère d'athérogénicité :

- probable pour les chylomicrons
- très probable pour les VLDL
- assurée pour les LDL
- anti-athérogène pour les HDL : c'est-à-dire qu'une AUGMENTATION du taux HDL a une propriété anti-athérogène.

2 - Métabolisme - pages 44 et 45

Ces notions sont considérées comme **ACQUISES** !

On passe donc au commentaire de la figure 12 p.45.

Le mécanisme d'utilisation périphérique du cholestérol a fait l'objet d'un prix NOBEL, avec dans les années 80 la découverte des récepteurs aux LDL.

Il existe donc des récepteurs spécifiques des LDL, présents sur **toutes les cellules**, sur la paroi extérieure.

MECANISME

- 1 - Fixation par la partie apoprotéique
- 2 - Internalisation dans une vésicule
- 3 - Pénétration dans la cellule et ouverture de la vésicule
- 4 - Libération de LDL (et recyclage de la vésicule dans la membrane cytoplasmique)
- 5 - Dégradation enzymatique de la LDL libérant le cholestérol.

Là, ce cholestérol a une double vocation :

- utilisation pour l'architecture cellulaire (membrane) *et le fonctionnement de la cellule*
- régulation de la synthèse endogène de cholestérol et des récepteurs aux LDL.

* Utilisation

- les composants de la membrane sont formés à partir de cholestérol
- un stock doit être maintenu sous forme d'ester (action de l'acétyl transférase)

* Régulation

Elle fonctionne si le stock est trop important et qu'il apparaît un excès de cholestérol. Celui-ci va alors :

- inhiber l'HMG Coenzyme A Réductase responsable de la synthèse endogène de cholestérol.
- inhiber la transcription d'ADN codant pour les protéines récepteurs des LDL. (donc diminue le nombre de récepteurs).

Avant de passer au II, on rappelle les valeurs lipidiques ("en espérant que ce soit bien un RAPPEL" ! dixit la prof).

| | | |
|---------------------------|----------------------------------|---|
| Cholestérol total CT | < 5,2 mmol/l | } (Pour vous faciliter la tâche remarquez qu'on passe d'une valeur à la suivante en divisant par 2 -) |
| LDL cholestérol | < 2,6 mmol/l | |
| HDL cholestérol | > 1,3 mmol/l | |
| Rapport $\frac{LDL}{HDL}$ | < 2 | |
| TG totaux | < 1,7 mmol/l | |
| Rapport $\frac{CT}{HDL}$ | < 5 : Index du risque athérogène | |
| Glucose | < 5,3 mmol/l | |

II - ANOMALIES DU METABOLISME - page 46

Ces notions ayant été étudiées dans d'autres matières sont considérées comme **ACQUISES**.

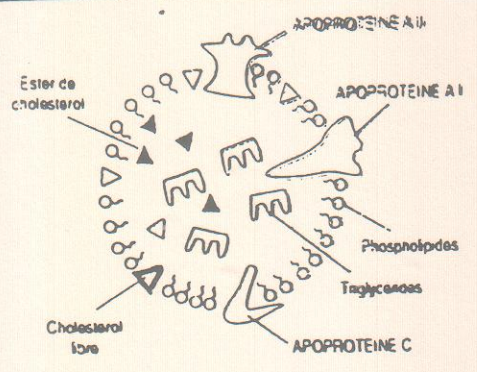


Schéma 2. Schéma d'une lipoprotéine.

valeurs lipidiques idéales.

- cholestérol total < 5,2 mmol/l
- LDL- chol < 2,6 mmol/l
- HDL- chol > 1,3 mmol/l
- Rapport LDL/HDL < 2
- TG Totaux < 1,7 mmol/l
- Rapport CT/HDL < 5
- glucose < 5,3 mmol/l

Tableau I. Indice de risque par rapport au risque standard en fonction du taux de HDL-cholestérol exprimé en g/l l'étude de Framingham

| HDL-cholestérol g/l | Indice de risque | |
|------------------------|-----------------------|-------|
| | Homme | Femme |
| < 0,25 | 2,00 | - |
| 0,30 | 1,75 | - |
| 0,35 | 1,50 | - |
| 0,40 | 1,25 | 1,94 |
| 0,45 | 1,00* | 1,55 |
| 0,50 | 0,82 | 1,25 |
| 0,55 | 0,67 | 1,00* |
| 0,60 | 0,55 | 0,80 |
| 0,65 | 0,45 | 0,64 |
| 0,70 | - | 0,52 |
| > 0,75 | Syndrome de longévité | |

Tableau 1.

Tableau II. Valeurs approximatives des principales données biologiques en fonction du risque de survenue d'une cardiopathie ischémique. Les chiffres sont donnés pour une population de moins de 30 ans

| Données biologiques | Probabilité d'accident vasculaire | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|--------|
| | Très faible | Faible | Moyenne | Élevée |
| Cholestérol total g/l | < 1,80 | 1,80-2,20 | 2,20-2,80 | > 2,80 |
| Apoprotéine B | < 0,90 | 0,90-1,15 | 1,15-1,35 | > 1,35 |
| LDL cholestérol | < 1,00 | 1,00-1,60 | 1,60-2,30 | > 2,30 |
| HDL cholestérol | | | | |
| - Homme | > 0,55 | 0,40-0,55 | 0,30-0,40 | < 0,30 |
| - Femme | > 0,65 | 0,50-0,65 | 0,40-0,50 | < 0,40 |
| Ip(a) | < 0,30 | | | > 0,30 |

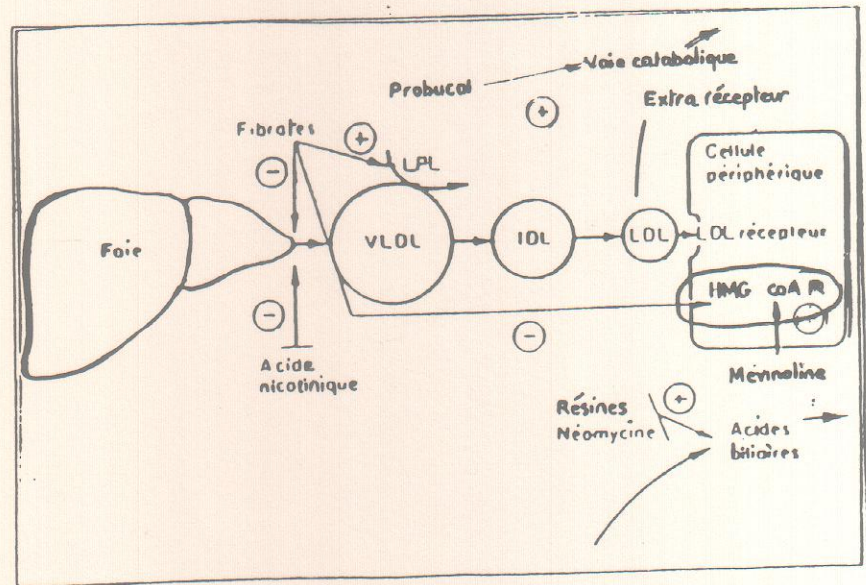


Schéma du point d'impact des médicaments normolipémiants



Tableau XIII p. 46

La classification de droite est celle de la Société Européenne d'Althérosclérose.
En fonction du/des troubles (augmentation de cholestérol et triglycérides) le traitement sera différent et surtout les risques seront différents.

III - CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS - p. 46

- Action intestinale : Colestyramine QUESTRAN®.
- Action métabolique : les fibrates et analogues.
- Action sur la HMG Co A. Réductase : les statines.
- Normolipémiants mineurs.

B - LES MEDICAMENTS NORMOLIPEMIANTS - Page 47

I - ACTION AU NIVEAU INTESTINAL

Une seule molécule : colestyramine dans QUESTRAN®

a/ Mécanisme d'action

L'action est **purement physico-chimique** (formation d'un complexe insoluble avec les Acides Biliaires) et donc l'effet est **dose dépendant**. Plus on prend de résine plus on abaisse le taux de cholestérol.

N.B. : Le VIDAL préconise jusqu'à 8 sachets par jour mais cette posologie entraîne trop d'effets secondaires.
En pratique on donne au maximum 4 sachets par jour.

b/ Indications

c/ Effets indésirables

Noter la constipation et les ballonnements.
Ces effets sont fréquents et limitent considérablement l'utilisation de QUESTRAN®.

d/ Interactions médicamenteuses

Elles proviennent de la diminution générale de l'absorption ; il faut donc espacer la prise *avec celle* d'autres médicaments.
C'est surtout important pour les AVK, les stéroïdes, les digitaliques.

II - ACTION SUR LE METABOLISME - Page 47

Il existe ici un grand nombre de molécules.

Les spécialités citées au bas de la page 47 sont à SAVOIR.

mais Oubliez : Befizal®, Clofibril® et Secalip®

N.B. : Gemfibrozil LIPUR® est parmi les plus récents, il présente moins d'effets secondaires et possède une particularité : **il augmente le taux d'HDL.**

a/ Caractéristiques pharmacocinétiques - page 48

Seule chose à retenir : forte liaison aux protéines plasmatiques.
Cela entraîne les précautions de posologie avec les deux types habituels de médicaments.

- AVK
- Sulfamides hypoglycémiant

C'est d'autant plus important que les troubles lipidiques et glucidiques sont souvent associés (donc on aura souvent une ordonnance couplant un normolipémiant et des sulfamides hypoglycémiant).

b/ Mécanisme d'action - page 48

Diminution de la sécrétion des VLDL + **une faible inhibition de la HMG Co A Réductase.**
Cette deuxième propriété explique qu'on NE PUISSE PAS associer les fibrates avec les statines (sinon on risque une myolyse).

c/ Propriétés pharmacologiques

Remarque, à propos des valeurs, en général : une différence de 5 % entre deux chiffres n'est pas significative 35 % = 40 %.

Par contre : 10 %, c'est très différent de 40 % ! *En résumé ne soyez pas tatillon avec les valeurs que vous devez commenter.*

Dans le tableau page 48 :

Pour les 3 produits comparés on a :

- une action égale sur les VLDL
- une action moindre pour clofibrate sur les LDL
- une action égale **ET IMPORTANTE** (- 50 %) **sur les TG** ce qui différencie les fibrates des statines qui, elles, **n'agissent pas sur les TG.**
- **seul Gemfibrozil est capable d'augmenter le taux d'HDL** (c'est ce qui a permis son établissement sur le marché des normolipémiants).

N.B. : En cas d'hypertriglycéridémie, la première mesure sera un régime, et en cas d'échec, on prescrira des fibrates mais jamais des statines qui seraient inefficaces.

Tableau I joint à la ronéo

Il rend compte de l'évolution du risque athérogène en fonction du taux HDL.
Plus ce taux augmente moins le risque cardio-vasculaire est élevé. (un taux élevé en HDL : > 0,75 g/l est parfois appelé signe de longévité).

Notez : - une différence entre homme et femme

- des variations très importantes de l'indice de risque :

- multiplication par 2 lorsqu'on passe de 0,45 g/l à 0,25 g/l
- division par 2 lorsqu'on passe de 0,45 g/l à 0,65 g/l

d/ Indication - page 48

- Type IIa : hypercholestérolémie simple : peu prescrits
- Type IIb : hypercholestérolémie + augmentation modérée des TG
indication surtout valable pour LIPUR®
- Type III : mixte : hypercholestérolémie + hypertriglycémie

Dans ces exemples de dyslipidémies, le risque majeur est cardio-vasculaire, alors que dans les types I et IV, où seuls les triglycérides sont changés, le risque majeur est pancréatique. Dans ces derniers, le risque sera dépendant de facteurs aggravants tels que l'alcool et l'apport de glucose. Donc, la diététique reste particulièrement importante.

- Type IV : Pour abaisser les TG, les fibrates sont prescrits en dernier recours (échec du régime).

N.B. : Page 48

Toujours se rappeler que le régime est indispensable. Trop souvent la prise de médicaments déculpabilise le malade et il suit mal son régime ce qui amène à l'échec du traitement. Le rôle du pharmacien d'officine, à ce niveau, est majeur.

e/ Effets indésirables - p. 48

- Les effets digestifs possibles ne sont présents qu'au début du traitement et sont nettement diminués avec les nouvelles spécialités telles LIPUR®.
- L'augmentation des Transaminases est ^Asymptomatique, mais peut "fausser" les dosages.
- La baisse de la libido est souvent un sujet de plaintes de la part des malades (rassurez-les elle est totalement réversible à l'arrêt du traitement !).

f/ Contre-indications

L'insuffisance hépatique est surtout gênante à cause de l'augmentation des transaminases qui ont un effet néfaste sur la fonction hépatique.
L'index thérapeutique est plutôt large donc ne constitue pas de réels problèmes même si le catabolisme et l'élimination sont diminués.

III - LES INHIBITEURS DE HMG Co A REDUCTASE - page 49

Quatre spécialités actuellement, sûrement beaucoup plus à l'avenir.
N'étant apparus que récemment, le problème de ces produits est leur coût très élevé. (même s'il a été baissé de 20 % récemment).

a/ Caractéristiques pharmacocinétiques

Une très faible biodisponibilité : 4 à 5 % que l'on corrige par des dosages adéquats.

b/ Mécanisme d'action

Action REVERSIBLE, COMPETITIVE et SPECIFIQUE.

La diminution de synthèse endogène du cholestérol amène la cellule à augmenter le nombre de ses récepteurs LDL et donc capturer le cholestérol circulant.



L'activité est très importante : moins de 30 % du cholestérol total et moins de 40 % de LDL

Par contre, comme on l'a déjà dit, l'action sur les TG est faible.
Enfin, il y a un "effet bénéfique sur les HDL : + 10 %.

c/ Indication - p. 49

Ce sont les hypercholestérolémies. Même si on les voit souvent prescrites les statines ne devraient pas être données en première intention à cause de leur coût élevé.

d/ Effets indésirables

Ils sont faibles car la tolérance est plutôt bonne.
On note encore une augmentation des transaminases.

e/ Contre-indications - p. 49

Noter : - l'association aux fibrates
- la grossesse (En effet le produit étant encore nouveau il vaut mieux éviter).

IV - NORMOLIPEMIANTS MINEURS - Page 49

Ils sont nommés "mineurs" car leur action est nettement inférieure. On peut d'ailleurs se demander s'ils sont réellement utiles !

Ils sont réservés aux **troubles faibles** (même si théoriquement le régime doit être, alors, la seule mesure à prendre).

LURSELLE® probucol

Il peut être intéressant en cas de dépôts lipidiques

Cf photocopie jointe à la ronéo. *NB : les petits cercles blancs sont des effets secondaires dus à la photocopie de Dr CHATIBA !*

En effet, en cas d'hypercholestérolémie de type IIa on assiste à différents dépôts :

- au niveau tendineux : enflure de la cheville
- au niveau du coude (boursoufflures)
- sur les paupières : c'est alors des LDL qui se déposent, on appelle cela un Xanthélasma (jaune vif).
- sur la cornée : c'est du cholestérol qui se dépose en un arc cornéen, de couleur grisâtre.

Lurselle a la capacité de faire régresser ces dépôts s'ils deviennent trop volumineux.

FONLIPOL® tiadénol page 50

Est-il vraiment utile ?...

MEDIATOR® benfluorex

Il est intéressant dans les cas où troubles lipidiques et glucidiques sont associés car il agit sur les 2 types de troubles (il augmente l'utilisation périphérique du glucose).

SYMPTOMES

Les hypercholestérolémies primaires se manifestent par des dépôts extravasculaires chroniques de cholestérol et des artériopathies de nature athéromateuse ou athéro-thrombotique.

■ XANTHOMES

Ces xanthomes chroniques sont la conséquence de dépôts de cholestérol, issu du catabolisme des LDL, dans certains tissus conjonctifs. La précocité et l'importance des xanthomes sont sous l'influence du génotype de l'hypercholestérolémie, de l'importance et de la durée de la surcharge en LDL, mais aussi d'autres facteurs qui interviennent dans leur extension et leur topographie (importance des micro-traumatismes locaux).

▲ Les **xanthomes tendineux** : leurs sièges d'élection sont les tendons extenseurs des doigts au voisinage des articulations métacarpo-phalangiennes et les tendons achilléens ; ils sont pathognomoniques d'une hypercholestérolémie primaire majeure, pure ou prédominante.

▲ Les **xanthomes aponévrotiques** sont plus rares : aponévrose palmaire, plantaire, loges musculaires de bras ou de jambe.

▲ Les **xanthomes périostés** ou sous-périostés sont situés au niveau des tubérosités tibiales antérieures, des tubérosités olécrâniennes, des têtes phalangiennes, à l'insertion calcanéenne des tendons d'Achille.

▲ Les **xanthomes cutanés** : le xanthelasma palpébral touchant électivement la partie interne des paupières supérieures et inférieures ou plus étendu est le plus fréquent des xanthomes plans cutanés. Les autres xanthomes cutanés plans et tubéreux sont l'apanage des formes hypermajeures d'hypercholestérolémie (ou du type III des HLP).

▲ Le **gérontoxon** siège au point de jonction de la sclérotique vasculaire et de la cornée avasculaire ; il réalise un arc mince ou large d'aspect grisâtre "porcelaine" pouvant former un anneau complet, respectant une mince couche juxta-limbique.

Les xanthomes chroniques cutanés et tendineux comportent toujours sur le plan anatomo-pathologique une infiltration de lipides et surtout de cholestérol intracellulaire (intrahistiocytaire,) et péricellulaire sous forme cristalline du soluble.

■ COMPLICATIONS ATHEROSCLEREUSES

▲ En dehors des formes hypermajeures (athérome de l'arche aortique, des artères pulmonaires etc.), celles-ci n'ont pas de spécificité, touchant les territoires artériels coronariens, cérébro-vasculaires, l'aorte abdominale et les membres inférieurs, les artères rénales et digestives.

▲ Chez les patients jeunes ou en cas d'hypercholestérolémies sévères, l'aspect anatomique est davantage celui de l'athérome que celui de l'artériosclérose, la surcharge lipidique étant prédominante.

▲ Ces complications vasculaires font toute la gravité des hypercholestérolémies, et en principe leur fréquence, leur précocité et leur intensité sont directement liées à l'importance de la surcharge en LDL.



coll. Pr. HOUFFY

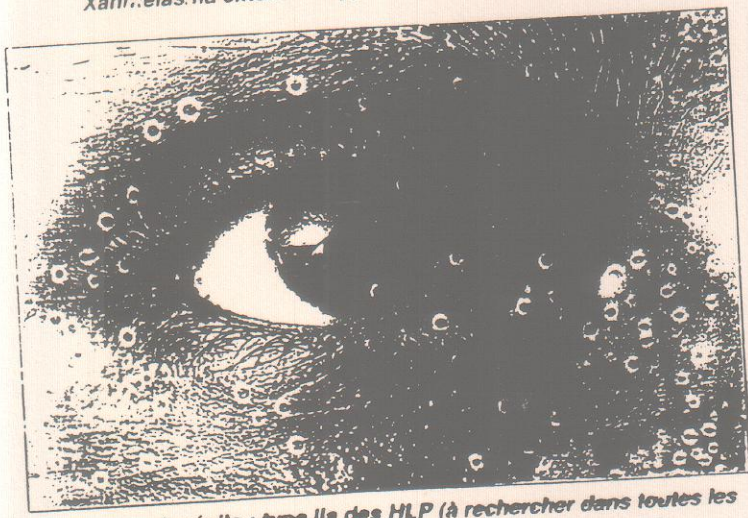
Xanthomes tendineux achilléens : hypercholestérolémies majeures.



Xanthome plan du coude : hypercholestérolémie hypermajeure.



Xanthelasma extensif : hypercholestérolémie majeure.



Gérontoxon juvénile : type IIa des HLP (à rechercher dans toutes les variétés d'hypercholestérolémies athérogènes).

Tableau 3. Impact de la correction des facteurs de risque sur la maladie coronarienne. (D'après N Engl J Med 326, 1406-1416, 1992).

| <i>Intervention facteur de risque</i> | <i>Estimation de la réduction du risque d'infarctus du myocarde</i> |
|---|---|
| Hypercholestérolémie | 2-3% pour chaque réduction <u>1%</u> cholestérol (environ 40 à 60%) |
| <u>Tabac</u> | 50-70% (après 2-3 ans d'abstinence: même risque qu'un non-fumeur) |
| <u>Hypertension artérielle</u> | 2-3% pour chaque diminution d'1 mmHg de TA diastolique |
| Obésité | 35-55% si maintien poids idéal |
| Sédentarité | 45% si activité physique régulière |
| Ménopause | 44% si substitution œstrogénique |
| Aspirine à faible dose | 33% |



V - EFFICACITE COMPAREE - Page 60

En conclusion, sont surtout actifs fibrates et statines.
Questran pose de sérieux problèmes de tolérance.

C - CONDUITE D'UN TRAITEMENT NORMOLIPEMIANANT

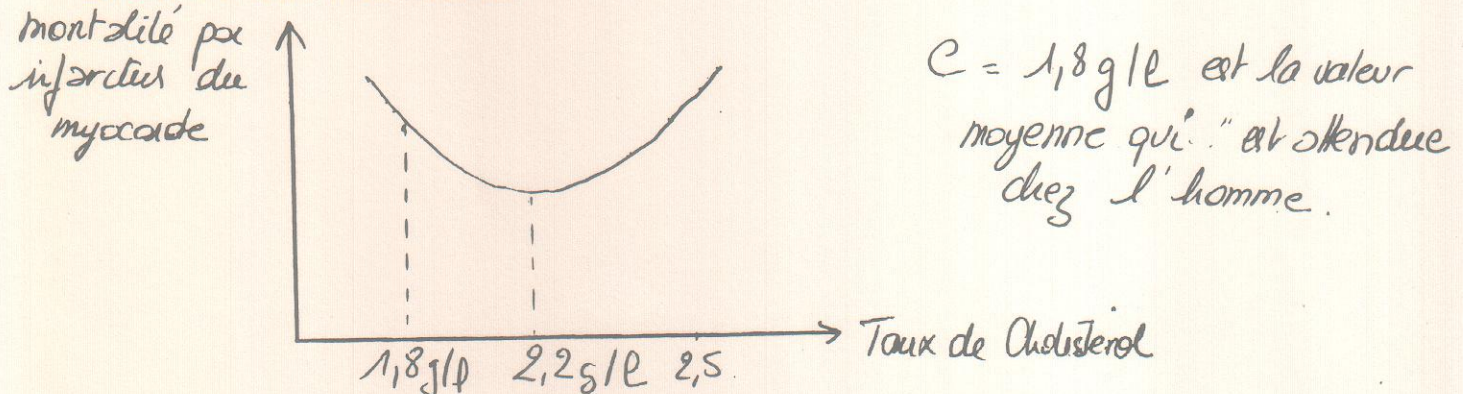
Il est fonction de la présence ou non d'un risque athérogène, pouvant entraîner un risque cardio-vasculaire : les plaques d'athérome se détachant provoquent un infarctus du myocarde.

N.B. : Il n'y a pas de corrélation entre une hypercholestérolémie et le risque d'accident vasculaire cérébral.

e/ Tableau 3 joint à la ronéo

1 % de baisse du cholestérol entraîne 2 à 3 % de baisse du risque d'infarctus du myocarde. La corrélation est ici évidente.

Le risque semble donc d'autant plus important que le taux s'élève mais sur une étude à grande échelle on a obtenu ces résultats :



Le risque le plus faible de mortalité PAR INFARCTUS, ne correspond donc pas à la valeur moyenne mesurée chez l'homme. (étonnant non ?!).

Mise en place : cf schéma "Figure 1" joint à la Ronéo.

Comme pour le DNID, on se base sur 2 valeurs de dosage au moins, espacés de 3 à 4 semaines avant de décider d'un régime voire d'un traitement.

On rappelle que pour $R \frac{CT}{HDL} < 5$, tout traitement est injustifié alors que pour

$R \frac{CT}{HDL} > 5$ il y a un risque athérogène à considérer.

1er temps = Régime, orientation du malade vers un diététicien, contrôle 3 à 6 mois plus tard.

2e temps = Soit la diététique est efficace, soit on ajoute un traitement.

En cas d'antécédent de maladie coronarienne, il faut surveiller de plus près la variation du cholestérol.

CT/HDL

• Dosage (à jeun) : cholestérol, triglycérides et HDL-cholestérol
 • Répéter (2-3X) à 3-4 semaines d'intervalle
 • Calcul de l'index cholestérol / HDL-chol et déterminer les moyennes

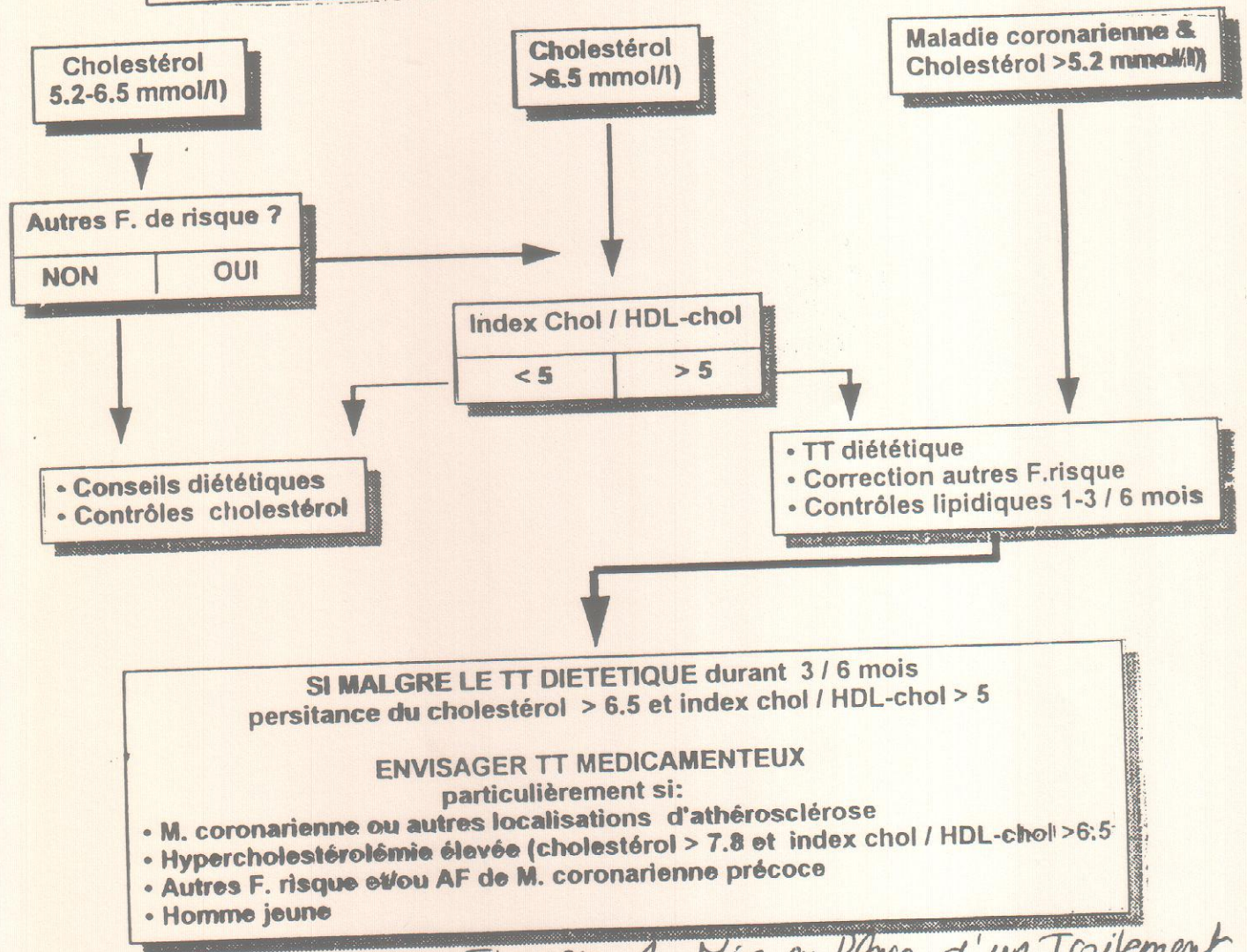


FIGURE 1: Mise au Place d'un Traitement.

Figure 1. Diagnostic individuel et traitement des dyslipidémies.

des dyslipidémies. Logiquement, celles-ci seront déterminées selon le type de dyslipidémies. La classification simple des dyslipidémies (tableau 1) sur la base des valeurs de cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol (calculé) et triglycérides a l'avantage de déterminer les déséquilibres lipoprotéiques et par

conséquent de procéder à un choix thérapeutique, tant diététique que médicamenteux, plus approprié.

Les conseils diététiques peuvent être donnés par chaque médecin, selon son intérêt et sa formation. Toutefois, étant donné leur importance en termes d'adéquation, d'acceptabilité et d'effi-

Tableau 1. Classification des dyslipidémies. Adaptation des recommandations européennes (11)

| Type (Fredrikson) | ↑ Lipoprotéines* | ↑ Lipides | Chol. | Critères** LDL-Chol. | Tg |
|--|----------------------------------|--------------|-------|-------------------------|-------|
| I. Hypercholestérolémie (IIa) | LDL | Chol. | > 6.5 | > 4.5 | < 2.3 |
| II. Combinée «mixte» (IIb, III) | LDL + VLDL Rémnants | Chol. + Tg | > 6.5 | > 4.5 | > 2.3 |
| III. Hypertriglycéridémie (IV, III, V) | VLDL, Chylomicrons (Rémnants) | Tg + (chol.) | > 4.0 | < 4.5 | > 2.3 |

* HDL-r. < 4.6 mmol/l. ** Concentrations = mmol/l. LDL-chof. = cholestérol - (HDL-chof. + triglycérides/2.2) valable uniquement si triglycérides



G A S P A

Conclusion page 51

RMO : elles concernent les prescriptions d'analyses médicales (souvent abusives : les apoprotéines ne devraient pas être aussi souvent demandées par les médecins).

Un dépistage consiste en un dosage :

- du cholestérol
- des LDL
- des HDL
- des TG

Pour un malade de plus de 60 ans la surveillance se fera tous les 3 ans, pour les moins de 60 ans tous les 5 ans.

fin du cours du 27.10.



RONEO IV du 09/11/94 - 9 h - 10 h
PHARMACOLOGIE - Mme CHAMBA

GOFTI Leïla
ROULLET Florence

LA CONTRACEPTION HORMONALE ET TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE (THS) - p. 53

A - GENERALITES

I - RAPPELS SUR LE CYCLE HORMONAL

Cf figure 13 : le cycle hormonal de la femme.

1ère partie : évolution du tractus génital pendant le cycle.

Retenir que le 1er jour du cycle J = 0 est le 1er jour des règles.

Le cycle n'est variable que sur sa première partie (jusqu'à l'ovulation). Variation ± 3 jours. Après l'ovulation, toujours 14 jours fixes.

Le cycle est sous la dépendance d'hormones contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire (axe HH).

cf schéma 1

Il y a un rétrocontrôle négatif à partir des oestrogènes (E) et des progestérones (P) circulantes sur l'hypothalamus. Celui-ci libère le LHRH qui va agir sur l'hypophyse antérieure. Celle-ci libère FSH, hormone qui contrôle les oestrogènes et régule la 1ère partie du cycle, et libère LH qui contrôle la 2ème partie du cycle (LH est l'hormone du corps jaune).

LHRH = Lutényl Hormon Releasing Hormon

FSH = Folliculing Stimulating Hormon

LH = Hormon Luteotrope

Lorsqu'une femme utilise la pilule, les doses pharmacologiques administrées sont bien supérieures aux doses physiologiques.

Il y a donc blocage de la sécrétion de FSH et LH d'où inhibition de l'ovulation.

Pour déclencher l'ovulation il faut un rapport $\frac{\text{FSH}}{\text{LH}}$ donné.

Avec la prise de pilule, on impose des doses pharmacologiques de FSH et LH, on change donc le rapport.

Mais **attention** ce n'est pas vrai pour toutes les pilules : une dose importante est nécessaire.

Fig. 13 cf Modifications de température

Dans la 1ère partie du cycle la température diminue juste avant l'ovulation puis augmente c'est dû à l'effet hyperthermisant de la progestérone.

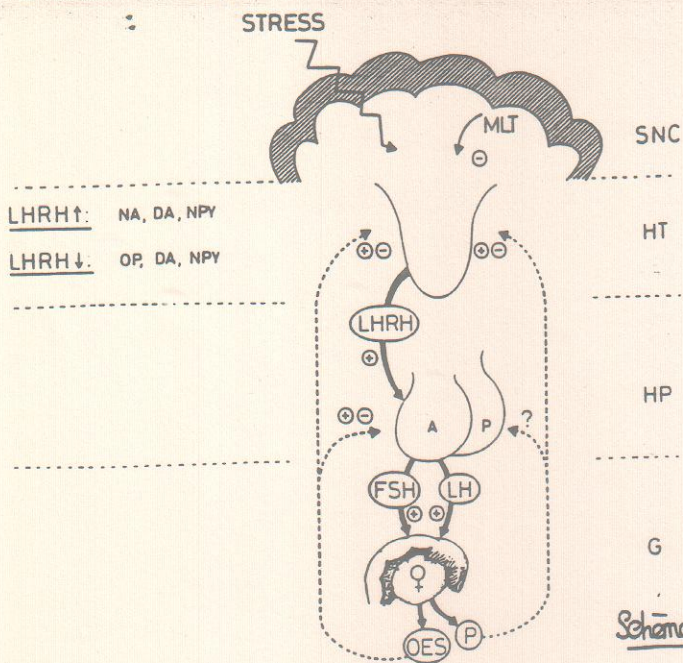
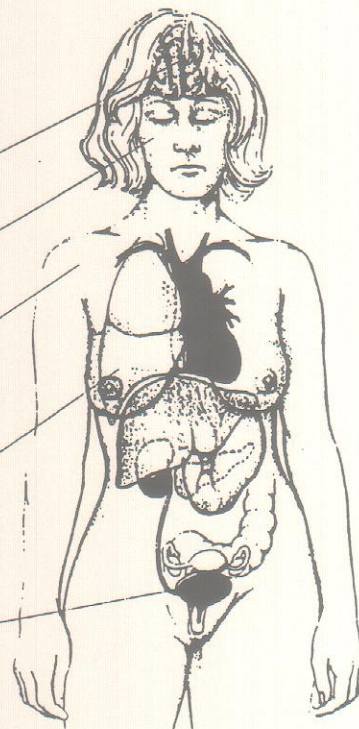


Schéma 1

PRE MENOPAUSE

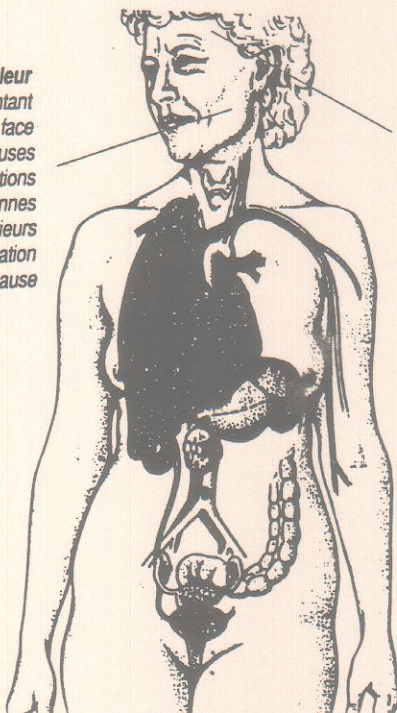
SIGNES CLINIQUES

- Signes généraux (baisse de vitalité intellectuelle par exemple)
- Troubles des phanères variables : acné, séborrhée, chute des cheveux, hypertrichose (duvet des joues et moustache)
- Bouffées de chaleur et sudations nocturnes
 60 à 70% en période d'absence de règles des cas
- Syndrome prémenstruel variable ± mastodynie et irritabilité
- Troubles des règles : spanioménorrhée, oligoménorrhée ou ménorragie



MANIFESTATIONS FONCTIONNELLES

Bouffées de chaleur
 Rougeurs montant du tronc à la face
 Sueurs profuses
 Favorisées par les émotions
 Parfois pluriquotidiennes
 Persistant parfois plusieurs années après l'installation de la ménopause



Troubles de l'humeur
 Irritabilité
 Anxiété
 Tendance dépressive favorisée par la crise psycho-sociale de la cinquantaine

Troubles sexuels
 Baisse de la libido favorisée par les antécédents sexuels négatifs
 Dyspareunie favorisée par l'atrophie et l'infection vaginales



Ces variations de température sont à la base d'une technique plus ou moins fiable de contraception. (A condition de prendre la température au réveil sans avoir quitté la position couchée et d'avoir des cycles réguliers).

Remarque : S'il n'y a pas de fécondation, à la fin du cycle, il y a régression du corps jaune, diminution de FSH et LH, ce qui conduit aux menstruations : élimination de la muqueuse utérine qui ne sert à rien.

⇒ Ce cycle hormonal se produit jusqu'à la ménopause.

II - LA MENOPAUSE*

Elle correspond à la fin de l'activité génitale avec fin des règles.

En moyenne, en France, la ménopause survient à 52 ans.

Les femmes ont en effet un capital folliculaire qui diminue au cours de la vie : La perte est très rapide ce qui finalement limite le capital à 400 cycles ovulatoires.

1 - Caractéristiques hormonales

Préménopause -----> Ménopause

La préménopause va de 40 à 50 ans (faible taux de follicules).

A la ménopause il n'y a plus du tout de follicule.

Les modifications hormonales sont importantes à comprendre pour savoir traiter les troubles de la ménopause.

Cf p. 54 - figure 14. On distingue 4 phases évolutives de la ménopause. (Il y a des variations hormonales qui irrégularisent les cycles).

Phase 1 : L'ovulation précoce

Vers 40 ans, la FSH est moins active d'où augmentation des taux. La 1ère étape du cycle est réduite à 10 jours, ce qui expliquerait certaines grossesses tardives non désirées. La 2ème étape est aussi réduite (à 13 jours) on pourrait penser qu'il y a une régulation plus importante mais en fait, FSH perdant son activité dans l'organisme, elle augmente.

Phase 2

La FSH est encore moins active d'où sa plus grande sécrétion. Les étapes du cycle varient mais différemment / la 1ère phase.

25 jours avant l'ovulation : allongement de la 1ère étape

10 jours après : raccourcissement accentué

Il y a encore une ovulation DONC : Dans la 1ère et la 2ème phase il faut une contraception si la femme ne veut pas d'enfant.

Dans cette 2ème phase, il n'y a pas diminution du taux d'oestrogènes, on note une hyperoestrogénie et une insuffisance progestative. (Il existe un équilibre E/P).

Puis l'évolution se fait dans le sens d'une hyperoestrogénie : E₂ seul reste la synthèse hépatique au moment de la ménopause.

Donc on ne traitera pas de la même façon une femme en préménopause et une femme ménopausée.



Phase 3

Les cycles deviennent longs (2 à 3 mois).
FSH augmente toujours.
Les oestrogènes diminuent
Il n'y a plus d'ovulation -----> il n'y a plus besoin de contraception.

Phase 4

Le stock folliculaire est à zéro.
Le taux d'oestrogène est très bas.
Pour savoir si la ménopause est bien installée, on fait le test progestatif : 10 jours de progestérone puis arrêt.

Si menstruation \Rightarrow taux d'E \neq 0

Si pas de menstruation \Rightarrow taux d'E = 0, donc la ménopause est installée \Leftrightarrow test progestatif négatif.

En effet, l'action de la progestérone est conditionnée par une sensibilisation préalable de la membrane utérine aux oestrogènes.

En pratique ce test est peu fait et quand absence de règles pendant 1 an : on considère que la ménopause est installée.

Cette dernière phase s'accompagne de signes cliniques qui justifient un THS.

2 - Les caractéristiques cliniques

Les signes varient en fonction du stade pré ou ménopausique
cf schéma 2

* Les troubles de préménopause peuvent se poursuivre en ménopause, ils peuvent être invalidants et justifient le traitement.

Le traitement peut être hormonal ou non.

Quand refus ou impossibilité d'un THS :
- véralipride (NL) AGREAL®
- proxybarbal CENTRALGOL®

Les signes les plus importants : bouffées de chaleur.

+ Modification de l'humeur avec asthénie et dépression
s'ajouterait également une baisse de vitalité intellectuelle !? (reste à prouver !)

Remarque : hypertrichose = hypertrophie du système pileux qu'on traite par des antiandrogènes.

La chute des cheveux est Rare.

+ Modifications cutanéomuqueuses : Sécheresse car les E et P permettent une hydratation de la peau.

La perte de cette hydratation à la ménopause induit les inévitables rides !

+ Atrophie et sécheresse vaginale, qui est réversible avec un THS.

+ Les infections urinaires sont fréquentes.

* Après la ménopause

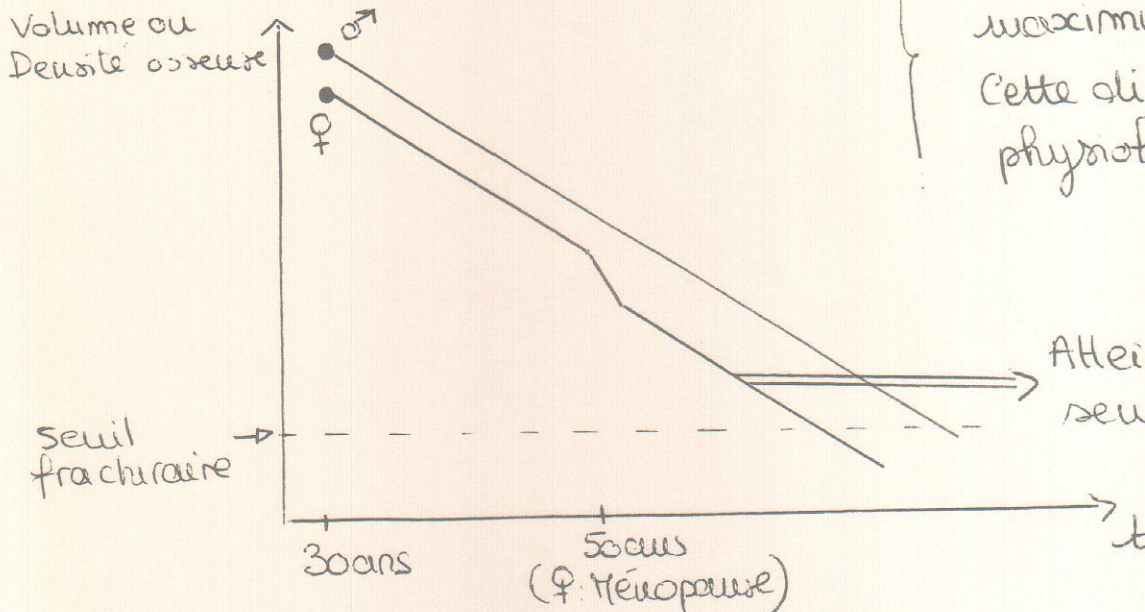
Le traitement hormonal substitutif a deux visées :

- diminution du risque cardio-vasculaire
- diminution de la résorption osseuse, donc du problème de l'ostéoporose



Remarque sur l'ostéoporose

Volume ou
Densité osseuse



Le capital osseux est maximum à 30 ans.
Cette diminution est physiologique.

Atteinte + Rayons de seuil.

La suppression des E agit d'abord sur la colonne vertébrale provoquant un tassement.
Le THS tend à supprimer ce décrochement.

B - PHARMACOLOGIE DES OESTROGENES ET DES PROGESTATIFS

I - PHARMACOLOGIE DES OESTROGENES

E et P sont utilisés pour la contraception ET le THS.

1 - Caractéristiques pharmacocinétiques

2 - Propriétés physiologiques et pharmacologiques

Actions génitales

Actions extragénitales : autorégulation hormonale : c'est l'axe hypothalamo-hypophysaire.
A faible dose : atteinte du rapport $\frac{FSH}{LH}$ d'où ovulation

A forte dose (prise de pilule) on n'a pas le bon rapport → inhibition de l'ovulation (sauf dans le cas de la micropilule)
Les actions métaboliques. Lire -

/Ca²⁺ : accélération de la perte osseuse lors de l'arrêt de synthèse des estrogènes.

/glucides : E sont diabétogènes donc contre indiqués chez les diabétiques.

/lipides : Les E ont une action bénéfique sur leur métabolisme : le profil lipidique est dit amélioré : baisse des LDL

augmentation des HDL

mais pas de variations sur les triglycérides

Donc une hypercholestérolémie n'est pas une contre-indication.

par contre une hypertriglycéridémie est une contre indication



Remarques : La 1ère pilule date de 1957

Actuellement, on sait qu'il n'y a pas augmentation du nombre de cancers avec la pilule, au contraire il y aurait même une diminution de l'incidence de certains cancers (probablement grâce à la surveillance accrue de ces cancers parallèlement aux visites médicales qu'impose la prise de pilule).

De même, baisse du nombre de cancers de l'endomètre car ce cancer est fonction des cycles ovulatoires.

Les E induisent une augmentation de l'adhésivité plaquettaire et augmente la synthèse d'AngioTensinogène (surtout E administrés par voie orale). D'où une augmentation de la tension artérielle.

Ces effets sont dose dépendante. Ce qui explique pourquoi les nouvelles pilules renferment moins d'oestrogènes.

Certains gynécologues évitent de prescrire les E dans les THS ; ils préfèrent les gels et les patchs (voie locale ou transdermique). Ainsi les E évitent l'effet de 1er passage hépatique et il n'y a plus la transformation hépatique des E en AngioTensinogène.

3 - Les estrogènes utilisés

Les estrogènes naturels ne sont pas utilisés car trop vite dégradés.
Les estrogènes équins ne sont employés que dans certains THS.

Pour la contraception, le seul estrogène utilisé est l'éthinyl oestradiol (EE) ; le groupe éthinyl diminue la sensibilité aux enzymes hépatiques.
Les deux autres ne sont plus du tout utilisés.

II - PHARMACOLOGIE DES PROGESTATIFS (p. 56)

Seul progestatif : la progestérone (P).

Rappel : P, E et androgènes (+ cortisol et aldostérone) dérivent tous du cholestérol.

Comme ils ont une partie de synthèse commune ce sont donc des produits voisins. A faible dose, la progestérone possède une certaine **spécificité**, mais celle-ci est perdue à forte dose : action possible sur les récepteurs d'autres hormones stéroïdes.
Cette action est à éviter, car elle donne lieu aux effets indésirables, donc on essaye de synthétiser des P les plus spécifiques possibles.

⚠ on rappelle que l'action des P nécessite une imprégnation préalable par les E.

1 - Caractères pharmacocinétiques

2 - Propriétés physiologiques et pharmacologiques

- Lire -

- Toute l'action de P au niveau de la sphère génitale vise à préparer la nidation de l'oeuf.
- Action extragénitale :
 - pas de fécondation : LH baisse et P baisse
 - A forte dose : blocage FSH et LH → anovulation



3 - Les progestatifs utilisés

La progestérone n'est pas employée car trop vite dégradée par le foie.
Il existe 3 générations de progestatifs de synthèse.
Les derniers produits sont très spécifiques : action le plus possible sur **un seul récepteur** et action à **faible dose**.
Importance de maintenir l'équilibre P et E pour avoir une action sur l'utérus (→ sur la prolifération endométriale).

Quand on synthétise des molécules on a des spécificités différentes, donc des propriétés plus ou moins accentuées et plus ou moins différentes de celles de la progestérone.

1ère génération → action sur les récepteurs aux E
→ action sur les récepteurs à la testostérone
Là, les effets sont vraiment négatifs : troubles métaboliques indésirables (glucidique, lipidique) prise de poids, séborrhée...

2ème génération → diminution des effets androgéniques

3ème génération → annulation de ces effets.

Cf p. 57 tableaux

* **1er tableau** : ne sont pas des contraceptifs

Le pouvoir progestomimétique est important.

Le pouvoir antigonadotrope est plus ou moins important donc il faut des doses fortes pour avoir une action.

⇒ Ces dérivés ne sont employés que dans le THS.

ou comme contraceptifs dans le cadre du THS en **pré-ménopause** (à une femme vers 45 ans)

Ex. : SURGESTONE® : comble l'insuffisance progestative.

Mais ne se donne jamais à une femme de 30 ans.

Exemple de traitement THS

- 10-15 j/mois chez la femme de 40 ans en insuffisance progestative ⇒ THS seulement.
- 20 j/mois ⇒ THS + contraception (car avec ce "programme" il y a inhibition de l'ovulation).

* **2ème tableau**

↳ contraceptifs

Dérivés de 1ère génération : 0,5 à 2 mg/comprimé d'où effets métaboliques néfastes.

Dérivés de 2ème génération : 0,1 mg/comprimé

Dérivés de 3ème génération : 0,05 à 0,25 mg/comprimé *Effet contraceptif majeur.*

Mais il n'y a plus d'effets métaboliques.

Ex. : CILEST® particulier, dose d'E moins importante.

Retenir : qu'à chaque fois qu'on voit de l'EE : c'est un contraceptif, surtout s'il est associé à un progestatif.

Le fait de diminuer les effets métaboliques néfastes bouleverse complètement les contre-indications vraies pour les premières pilules.



C - LA CONTRACEPTION HORMONALE (p. 58)

Il est bon de rappeler que les contraceptifs hormonaux n'ont pas d'effets sur la transmission du virus HIV.

Dans ce domaine : seuls les préservatifs sont efficaces (pas même les spermicides et autres).

Retenir aussi que la micropilule n'inhibe pas forcément l'ovulation; et que le stérilet est plutôt une méthode abortive (puisqu'il n'empêche pas la fécondation mais l'implantation de l'oeuf).

30 % des femmes utilisent une contraception hormonale.
Le stérilet a du succès chez les femmes au delà de 35 ans.

Les oestro-progestatifs : contraception la plus courante.
Les progestatifs : à haute dose → préménopause
à faible dose → micropilule (plus rare)

I - CONTRACEPTION OESTRO-PROGESTATIVE

La plus utilisée.

Distinguer les pilules normodosées : TOUTES à 50 µg d'EE (Ex. : STEDIRIL®)
les pilules minidosées < 50 µg EE
le plus souvent entre 30 et 40 µg d'EE.
→ plus progestatifs

La diminution du taux d'EE est dû à l'effet sur l'adhésivité plaquettaire.
On pourrait penser utiliser des P seuls, mais : il faut maintenir un **Equilibre P/E** pour avoir un bon fonctionnement des cycles.

Les pilules agissent sur les dosages de E et P.
En théorie, les bi et triphasiques sont mieux supportées. (jusqu'à 3 phases pour être mieux en accord avec les variations naturelles).

En résumé : Toutes ces pilules ont une action centrale (axe hypothalamo-hypophysaire) Et des effets périphériques qui favorisent l'effet contraceptif.

Remarque : La différence entre Normo et Minidosée se fait sur la marge de sécurité en cas d'oubli.



RONEO IV du 10/11/94
PHARMACOLOGIE - Pr CHAMBA

ROULLET Florence
GOFTI Leïla

I - Page 58

3 - Indications et conduite du traitement

Cf poly.

Remarque 1 : dans le cas où la femme souhaite retarder ses règles (sportive en période de compétitions).

Il est possible de le faire en prenant 2 plaquettes d'affilée, sans l'arrêt de 7 jours habituel.

N.B. : dans le cas de pilules triphasiques, c'est les pilules de 3ème phase qu'il faut prendre quand la 1ère plaquette est finie.

Remarque 2 : au sujet de la contraception post-coïtale (®)

le plus souvent la femme prendra 2 comprimés de Stédiril puis 2 comprimés 12 heures après, et cela dans les 72 heures suivant le rapport.

Inconvénient de cette méthode : nausées qui surviennent à cause de la forte dose d'estrogène (Stédiril est normodosée : 50 µg).

Cette technique doit rester une solution d'urgence !

4 - Effets indésirables - p. 59

Deux types : - bénins

- graves : surtout les risques cardio-vasculaires tant veineux qu'artériels.

N.B. : Les effets graves sont considérablement diminués avec les pilules E.P de 3ème génération. (E.P. : estro-progestative)

C'est pourquoi les indications des pilules EP de 3ème génération sont beaucoup plus larges : ainsi on les prescrit sans hésiter chez la femme de plus de 40 ans.

Il reste toujours une contre-indication : lorsque la femme présente des antécédents d'accident thromboembolique.

* Effets bénins

Ils sont dus à l'éventuel surdosage en E : nausées, vomissements.

Ainsi si une femme avec une pilule normodosée présente une hyperestrogénie, on changera pour une minidosée.

* Effets métaboliques

- Fortement diminués avec les nouvelles pilules car on a baissé la dose de E jusqu'à 20 µg.

- Pas d'augmentation du risque cancérigène grâce à une association E.P. Par contre, des E donnés seuls entraîneraient une augmentation - de la prolifération cellulaire
- des erreurs de division
= cancérisation

seuls Ainsi, on sait que le risque de cancer de l'endomètre est augmenté de 5 à 10 % par prise de E seuls. Donc on ne les prescrit jamais* sauf pour une exception : chez la femme ménopausée par hystérectomie (l'endomètre a disparu, forcément il n'y a plus de risque de cancer endométrial !).

A ce propos, une planche est jointe à la ronéo, concluant que l'hyperestrogénie doit toujours être évitée que le traitement soit contraceptif ou substitutif hormonal.

Rôle estradiol + progestérone sur carcinogène :

estradiol → ↑ multiplication cellulaire

→ ↑ erreur pdt division

progestérone → différenciation et maturation cellulaire.

Cl : Hyperestrogénie doit être évitée

dose limitée, en addition discontinue associées à une addition séquentielle de progestérone.

Coût social de la ménopause

- en FRANCE, 10 millions de femmes ménopausées

- chaque année : 300 milles de +

(à 50 ans - espérance de vie : 33 ans)

ostéoporose

- col du fémur 50.000

1 femme sur 6 sera concernée

- tassements vertébraux 170.000

- poignets 35.000

affections cardiovasculaires

Incontinence urinaire

2 millions de ♀ → institutionnalisation



d/ Page 60

Cf poly

Remarque sur la pilule séquentielle : elle a été conçue pour "coller" plus à la physiologie puisque 1/3 des comprimés contiennent des E, 2/3 des comprimés contiennent une association E.P.

Mais, elle n'est utilisée qu'en post-IVG : sa forte dose de E permet la régénération de la muqueuse utérine.

En aucun cas, elle ne sera un contraceptif prescrit en dehors de cette précédente indication.

II - LA CONTRACEPTION PROGESTATIVE

Celle-ci sera utilisée chez la femme qui ne peut pas prendre de E.

Deux types :

1 - Forte dose

Action centrale inhibitrice de l'ovulation.

20 jours par mois dès le 5ème jour.

(**Remarque** : la femme préménopausique qui ne souhaite pas de contraception ne prendra sa pilule de 15 j/mois).

Effets indésirables :

* Ils sont représentés par les effets métaboliques, variables en fonction de la molécule. Le plus souvent, la pilule entraîne des troubles de la circulation veineuse qui justifient alors la prescription de veinotiques.

* Il y a également des effets androgéniques : prise de poids, acné...

Contre-indication

Les P à forte dose sont contre-indiqués chez la femme présentant des troubles

métaboliques : - glucidiques : DNID
- lipidiques associés à HTA

2 - La micropilule

⚠ ne pas confondre avec la minidosée.

Ici, on a un P à faible dose ; ordre de grandeur des doses : pour l'acétate d'éthinodiol par exemple :

- 0,6 mg/comprimé dans Milligynon® → micropilule
- 2 mg/comprimé dans Lutomédroliol® → pilule forte dose P.

Avec la micropilule, il faut bien savoir que le rétrocontrôle inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est efficace qu'à 60-70 %. Aussi, l'effet contraceptif est possible car il y a en plus un effet périphérique de P :

- épaissement de la glaire
- atrophie de l'endomètre
- diminution du péristaltisme tubaire



G A S P A

La personne qui prend une telle pilule doit être bien informée :

- sur le délai d'efficacité contraceptive : 15 à 20 jours
- sur la posologie : **1 comprimé/jour 28 jours sur 28.**
- sur la durée de l'effet périphérique contraceptif : 24 h avec 6 heures de battement : c'est pour cela qu'on conseille de prendre cette pilule le matin : un oubli peut plus facilement être corrigé avant les 6 heures* que si la femme prend habituellement sa pilule le soir et qu'elle l'oublie et s'endort ; au matin les 6 heures sont déjà écoulées.

En pratique, cette pilule est moins "sûre" et doit donc être évitée chez la femme insouciante.

Enfin, cette micropilule n'a pas la faveur des gynécologues car elle provoque des spotting (en dehors des menstruations qui, elles, sont **mensuelles**) ; de plus la diminution du péristaltisme tubaire favorise les grossesses extra-utérines (urgence chirurgicale).

Contre-indication

- la dose étant faible toute induction enzymatique diminue l'efficacité. Ainsi elle sera contre indiquée chez la femme épileptique traitée par Gardéna^l® (tous les barbituriques étant inducteurs enzymatiques).
Les interactions médicamenteuses des micropilules sont mentionnées dans le livret du VIDAL (alors qu'aucune n'est rapportée concernant les minidosées).
- ne doit pas être prescrite en préménopause où il y a déjà^{un} dérèglement des cycles, que la dose de P ne peut qu'aggraver en créant un déséquilibre entre les taux P et E.

Finalement les indications sont donc plutôt réduites.

3 - Autre mode - p. 62

L'injection d'une dose retard de P permet un effet contraceptif pendant 3 mois et supprime les menstruations. Il est réservé aux femmes ne pouvant prendre en charge leur contraception.

D - LA CONTRAGESTION

Cela a fait beaucoup de bruit lors de l'apparition de RU 486 en 1987. Il s'agit en effet d'une petite révolution car RU 486 est la première molécule "anti-progestérone" : antagonisme spécifique au niveau des récepteurs de P : il y a élimination de l'oeuf fécondé. Il s'agit donc d'une méthode **abortive**, qu'on utilise en alternative à l'IVG par aspiration.

En général, on prescrit une association nifépristine-prostaglandines. Les prostaglandines ont aussi un rôle abortif en tant qu'agents contractants de l'utérus.

PG en ovule → Cervagène®
ou en injectable → Nalador®

On obtient alors 95 % d'efficacité d'avortement dans les jours qui suivent.

N.B. : Elle est contre-indiquée chez :

- la femme de plus de 35 ans
- la femme fumeuse : en effet un cas de décès d'une femme qui fumait beaucoup a été signalé. Les prostaglandines seraient à l'origine de cette interaction qui a provoqué la mort par accident cardio-vasculaire.
- les antécédents de pathologie cardio-vasculaire

La contragestion n'est pas une contraception, elle pourrait le devenir à l'avenir (si on réussit à ~~de~~ passer les barrières posées par la religion en particulier).



Conclusion : Il existe beaucoup de possibilités adaptables en fonction du profil physiopathologique de la femme.

Un intérêt secondaire de la contraception est que la femme est placée sous surveillance accrue puisqu'elle va régulièrement chez son médecin.

Les études montrent que les nouvelles pilules EP sont pratiquement dénuées d'effets métaboliques.

Enfin, on notera le regain d'intérêt pour le stérilet chez la classe des plus de 40 ans.

En conclusion, vous pourrez étudier le tableau relatant l'efficacité des différentes contraceptions :

L'indice de Pearl est le pourcentage d'échec en années femme : c'est-à-dire le nombre de grossesses rapporté aux années sous contraceptifs (on utilise les années et non pas les mois car il y a plus de cycles/an que de mois/an dans la vie de la femme "pré ménopause").

Notez : - le très faible indice avec les méthodes EP et avec les P à forte dose

- augmentation avec les P micropilules : les oublis sont plus conséquents qu'avec les autres pilules.

- variation de 0,3 à 3,7 à propos de stérilets.

Cette amplitude est due aux différences de prescription d'un pays à l'autre : ainsi aux Etats-Unis "toutes les femmes" se font poser un stérilet alors qu'en France c'est plus réduit. Le pourcentage d'échec augmentera donc aux Etats-Unis puisqu'en valeur absolue les exemples sont plus nombreux. (je ne sais pas si j'ai été très claire...?).

- préservatif : 4 à 8 % et ce, dans le cadre d'une bonne utilisation, or en pratique l'utilisation étant mauvaise, le pourcentage est supérieur !

Remarque : *Un premier ED aura lieu dans la dernière semaine de Décembre. Lors de celui-ci, vous pourrez en savoir plus sur les stérilets.*

D - TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE

Rappel : on distingue*préménopause : } Hyperestrogénie

+

} Insuffisance progestative.

• de ménopause installée : Hypoestrogénie

* Préménopause

Il est indispensable de donner un progestatif car l'hyperestrogénie augmente le risque de cancer de l'endomètre :

On considère comme sujets à risque : - les femmes qui ont eu leur règles précocement
- les femmes qui sont ménopausées tardivement car souvent elles présentent une hyperestrogénie.

L'apport progestatif permet de rééquilibrer le rapport E/P.

* Ménopause

Plus la femme s'en approche, plus E diminue. (A l'opposé des premières phases préménopausiques).

On va donc devoir palier à cette insuffisance en donnant des associations E-P. (**N.B.** : on rappelle qu'on ne donne jamais d'estrogènes seuls).



Choix de la séquence :

En pratique, il existe un consensus (choix d'une majorité de médecins) qui conseille une prescription estradiol 25 jours et addition de progestatif à partir du 13^e jour (et non 14^e comme c'est écrit dans votre poly).

En effet, on voit de plus en plus 12 à 15 jours/mois de P car on s'est rendu compte que l'efficacité du traitement dépendait d'une durée minimum de 12 jours.

Retour page 57 : On a encore deux choix possibles pour les progestatifs mais les dérivés de testostérone sont plutôt réservés à la contraception.

Ici, même si les dérivés de progestérone ont un effet antigonadotrope inférieur (effet contraceptif) c'est moins gênant car souvent la contraception n'est pas le but du traitement et parce que de toute façon, une baisse de fécondité de la femme s'amorce vers 32 ans. Donc les dérivés de Progestérone sont bien suffisamment efficaces, si contraception il doit y avoir, pour une femme préménopausique. De plus, les dérivés de P ont l'avantage de n'entraîner quasiment aucun effet métabolique néfaste.

Deux conduites selon que la contraception est souhaitée ou non

→ THS sans contraception :

Progestatif 10 à 15 jours/mois ; les plus courants : SURGESTONE®
LUTIONEX®
LUTENYL®

Par exemple : du 10^{ème} au 25^{ème} jour, un comprimé/jour.

Intérêt : • on rétablit la régularité des cycles ↔ confort
• on évite l'hyperestrogénie ↔ indication essentielle

→ THS avec contraception

Progestatif 20 jours/mois dès le 5^{ème} jour : on commence plus tôt dans le cycle car la première partie est diminuée et l'ovulation peut avoir lieu avant le 10^{ème} jour.

Ménopause installée

Il y a hypoestrogénie : on donne donc des estrogènes.

- voie orale : peu car les métabolites hépatiques entraînent des risques cardio-vasculaires par augmentation d'adhésivité plaquettaire.
donc contre-indication chez la femme ayant des antécédents thromboemboliques.
- voie transdermique : gel et patch

Plusieurs schémas possibles de traitement :

* E 25 j/mois plus P les 12 à 15 derniers jours

* E 21 j/mois plus P les 10 derniers jours : bientôt totalement abandonné

Dans ce type, il y a hémorragie de privation à l'arrêt du traitement : P a provoqué une prolifération de l'endomètre qui s'élimine. C'est le traitement séquentiel discontinu.

* Traitement combiné continu : il n'y a plus de menstruation, mais il n'a pas la faveur des gynécologues car il entraîne des spotting pendant 6 mois, des fois plus longtemps et il faut alors en rechercher la cause.

La conduite est semblable à celle de la contraception.

Le dosage d'estrogènes n'est pas indispensable après ménopause.

Le THS est indispensable chez la femme ménopausée précocement (pathologie ou chirurgie ablative) et chez la femme suivant une corticothérapie au long cours car le risque d'ostéoporose est majoré.

Le THS devrait être proposé à toutes les femmes, en expliquant :

- les intérêts
- confort (troubles d'humeur, bouffées de chaleur)
- protection vis à vis de l'ostéoporose



G A S P A

- la posologie et l'importance de suivre le traitement longtemps. Très souvent les femmes s'arrêtent au bout de 2 ans et cela n'a servi à rien car ce délai est insuffisant.

De plus, il faut savoir que le THS diminue l'incidence des infections urinaires (souvent à répétition) et améliore l'état d'incontinence.

Remarque : sur le coût social du THS.

Un THS coûte moins cher qu'une hospitalisation définitive de la personne âgée suite à une fracture du col du fémur !

Or, il y a 50 000 cas de fracture/an qui amènent à une institutionnalisation, qui se prolonge après la guérison.

Autre exemple où la personne est mise en institut : incontinenances ; or, on l'a dit, les estrogènes sont efficaces pour lutter contre cela.

Remarque sur les estrogènes

Par voie orale on trouve - les naturels : Equins ou conjugués

- les synthétiques : EE qui d'ailleurs devraient être moins prescrits au profit du 17 β estradiol ou de mélanges d'estrogènes conjugués (dans le cadre du THS)

Par voie locale :

- OESTROGEL® crème (à appliquer sur une autre partie que les seins)
1 dose = 1,5 mg ; 1 dose/j en prévention de l'ostéoporose

- ESTRADERM TTS® patch : 50 mg/24 h = dose préventive d'ostéoporose (25,50 et 100 mg/24 h)

N.B. : Depuis 15 jours, Estraderm® est remboursé par la Sécu (cf coût social du THS...).

Per os, il faut $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ mg/j pour prévenir l'ostéoporose, avec E.E} \\ 0,625 \text{ mg/j avec E équins ou conjugués} \end{array} \right.$

Perspective d'avenir : un labo vient de synthétiser une molécule qui agit à la fois sur les récepteurs de Progesterone et d'Estrogène.

Ordonnance commentée : p. 107

1/ Trancopal® : p.a : chlormézanone

C'est un myorelaxant, cf VIDAL : "Traitement d'appoint dans les contractures musculaires" c'est-à-dire qu'il est d'importance moyenne dans cette ordonnance. (Exemple d'indications : dorsalgies, lombalgies, torticolis).

2/ Oestrogel® : estrogène par voie transcutanée

Notez 1/2 dose car il y a association avec colpotrophine.

Cette ordonnance est sûrement le résultat d'une adaptation de la posologie à la patiente : sans doute avait-elle des effets secondaires type nausées ou bouffées de chaleur, le médecin a diagnostiqué un surdosage en E et donc, a diminué la dose de moitié.

3/ Lutényl® progestatif dérivé de progestérone, faible pouvoir contraceptif, ici que 10 j/mois : donc dans le cadre "THS sans contraception".

4/ Colpotrophine® crème (existe aussi en ovule)

Application dans la région vaginale pour : - diminuer l'incidence d'infections urinaires
- combattre l'atrophie de la muqueuse utérine



G A S P A

RONEO IV du 16/11/94
PHARMACOLOGIE - Pr CHAMBA

Leïla GOFTI
Florence ROULLET

LES MEDICAMENTS ANTIASTHMATIQUES (page 66)

On commencera ce chapitre par quelques rappels sur l'asthme. (Enfin, théoriquement ce sont des rappels...).

L'asthme est une affection relativement fréquente : on compte 1 million à 1,5 million de personnes traitées en France.

A cela il faut ajouter toutes les personnes qui sont asthmatiques sans le savoir.

On rencontrera l'asthme dans certaines régions privilégiées en fonction de la pollution en particulier : les troubles respiratoires en milieu urbain sont bien connus, l'asthme en fait partie.

A titre d'information on estime à 10 voire 15 % la tranche de la population **urbaine**, qui est sujette à l'asthme.

Retenez dès maintenant que l'asthme est avant tout une maladie inflammatoire associée à une bronchostriction.

A - GENERALITES

I - ASPECTS CLINIQUES

Cf poly plus schéma n° 1 joint.

Courbe représentative de l'intensité du phénomène respiratoire = bronchostriction en fonction du temps.

On distingue les différents types d'asthme

1 - Crise ou asthme paroxystique

Bronchostriction qui peut céder spontanément si elle n'est pas trop sévère, ou persister et évoluer vers un état d'urgence médicale.

Par mesure de prudence, **toute crise** doit donc être **traitée**.

Malheureusement, on compte encore entre 1 500 et 2 000 cas de décès (par crise d'asthme) par an, ce qui est inadmissible au vu des connaissances actuelles sur cette maladie : tout asthmatique devrait être pris en charge. Le traitement est fonction de

{ - fréquence, des crises
- durée
- intensité

A 1 crise/mois on n'instaure pas de traitement de fond.



N.B. : On différencie asthme et bronchite chronique par le fait qu'entre les crises, l'asthme laisse les paramètres respiratoires revenir à la normale alors que la bronchite entraîne une atteinte du tissu bronchique et donc il n'y a jamais retour à la normale entre les crises de bronchostriction. (A propos des paramètres respiratoires, voir plus loin dans ce cours : explication des tests de spirométrie).

2 - Asthme atypique

Il n'est reconnu que depuis peu. Il se manifeste par : - absence de crise
- toux sèche en permanence

Il est dû à l'inflammation des voies aériennes or comme on l'a dit en intro, l'asthme est avant tout une maladie inflammatoire.

N.B. : Beaucoup de nourrissons font de la bronchite asthmatiforme : on entend des bruits à l'inspiration et l'expiration, accompagnés d'expectoration. En majorité, cet état disparaît vers 3 à 5 ans. Mais, au-delà de 3 épisodes/an il s'agit d'asthme véritable et le traitement est indispensable.

3 - Asthme instable

Il signe une aggravation de la maladie. La fréquence des crises augmente empêchant le retour à une respiration normale.

Il faut agir rapidement car il y a une évolution possible vers l'asthme aigu grave = cause de mortalité (lors des crises également).

4 - Asthme à dyspnée continue

Il ne se déclare que chez le sujet de 40 à 50 ans et cela, à cause d'une insuffisance cardiaque droite. La prise en charge sera donc différente, intégrant un traitement de l'insuffisance *cardiaque*.

II - PHYSIOPATHOLOGIE

Il y a encore 10 ans on attribuait une origine musculaire à l'asthme. Actuellement, on sait que c'est avant tout une inflammation d'où l'augmentation de prescription des corticoïdes.

Retenir : asthme = - inflammation des voies aériennes
- bronchospasme
- hypersécrétion bronchique

Cf schéma p. 68

- + = bronchostriction
- = bronchodilatation

Il existe un contrôle par plusieurs systèmes.

→ **Orthosympathique** : $\alpha \rightarrow +$ donc aucun intérêt en thérapeutique
 β_2 (nombreux) $\rightarrow -$; action directe

Les β_2 agonistes (Sprays) sont les médicaments numéro 1 de la crise. Tout asthmatique devrait en avoir sur lui en permanence.

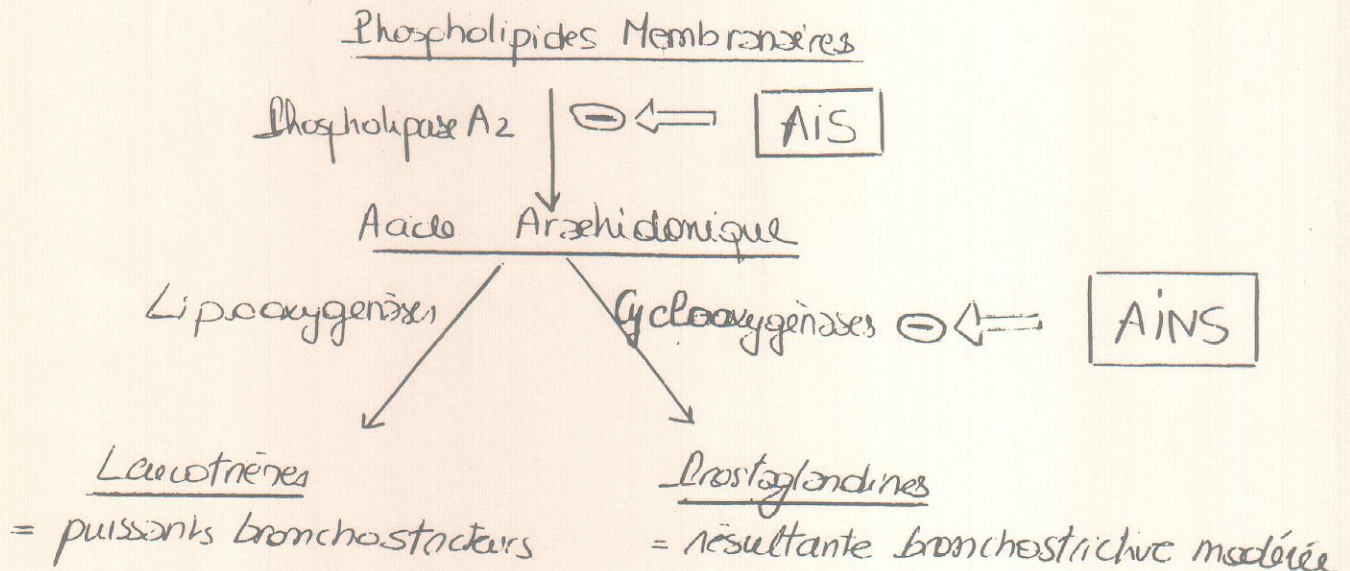
N.B. : En plus de l'action directe la stimulation β_2 entraîne l'inhibition de dégranulation des :
- Mastocytes présents dans l'épithélium bronchique
- Basophiles circulants



G A S P A

Donc, il y a une action complémentaire, diminuant les médiateurs de la bronchostriction dont les plus puissants sont les LKT constituant la SRSA. Histamine et Sérotonine sont d'importance moindre, néanmoins on peut traiter avec des antiHA.

Or, si l'on consulte une énième fois le schéma de la page 5 (déjà on l'aime celui là) on remarque que les LKT seront soit inhibés soit stimulés (dans leur synthèse) en fonction de l'anti-inflammatoire utilisé.



Ainsi, les AINS bloquant la voie des PG il y a report sur celle des LKT -----> contre-indication des AINS dans la crise d'asthme (en dehors des crises pas de contre-indication absolue des AINS à part si antécédents d'asthme à l'aspirine : les AINS et aspirine sont alors proscrits à vie).

Les AIS eux inhibent la synthèse en amont de Acide Arachidonique, à la fois des PG et des LKT.

→ **Parasympathique**

Acétylcholine stimule - l'inflammation
- la bronchostriction

donc on peut utiliser des anticholinergiques en spray, contre la crise (moins de spécialités que β_2^+)

→ **NANC**

Deux médiateurs : substance P + VIP : vasopressine
Actuellement pas de médicaments spécifiques.

En résumé la thérapeutique consiste en :

- action directe [bronches] pendant la crise : β_2^+ , anticholinergiques
- action sur l'inflammation : corticoïdes
- action de théophylline et dérivés

Page 67 - 2/ Hyper réactivité bronchique

Les épreuves respiratoires : Spirométrie - C/ schéma 2 joint.

Le suivi de l'asthmatique est capital et c'est cette technique qu'on utilise : mise en évidence de l'HRB qui reflète l'état des bronches.

Schéma n°1

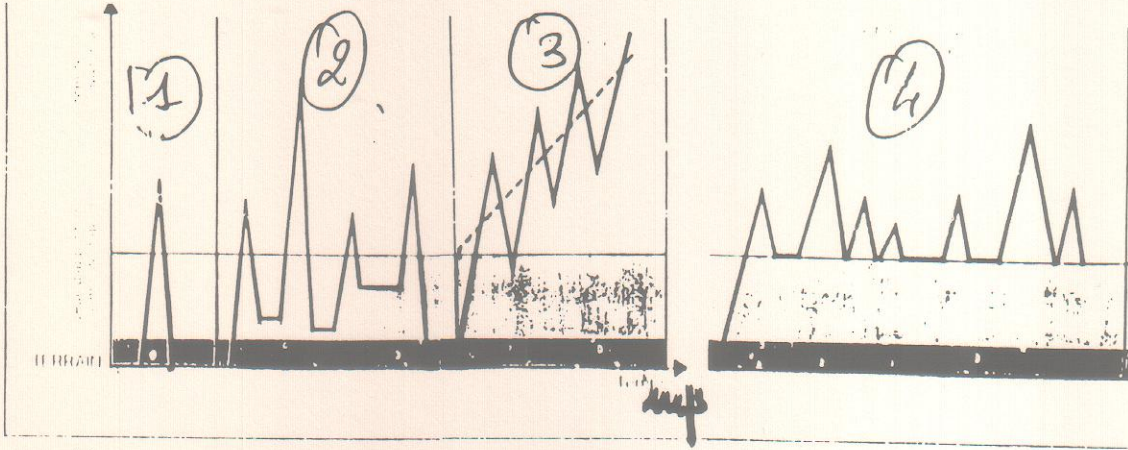


Schéma n°2

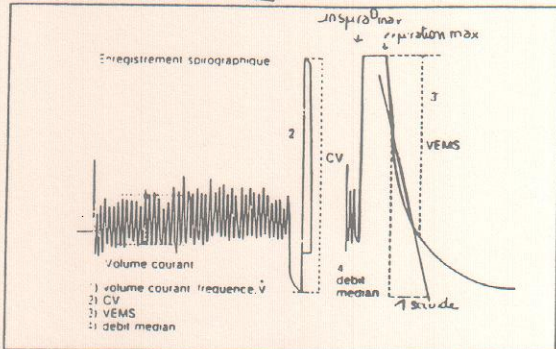


Figure 4 28 Mesure du volume courant, de la capacité vitale, du VEMS et du débit médian

Des techniques permettent d'explorer plus électivement les bronches distales : complaisance dynamique, volume de fermeture, courbes V/V avec des gaz de densité différente.

En cas de trouble ventilatoire obstructif, on observe une chute des débits expirés lors d'une manœuvre d'expiration forcée, alors que les volumes demeurent normaux ou sensiblement normaux.

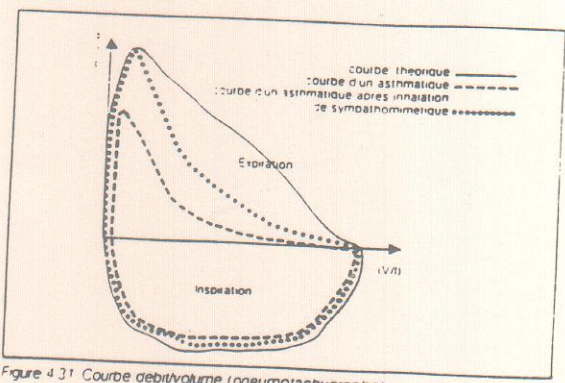


Figure 4 31 Courbe débit-volume (pneumotachygraphe)



N.B. : L'origine de l'HRB est inexplicable, on sait seulement qu'elle existe.

Le spiromètre est l'appareil de mesure des capacités ventilatoires (rappelez-vous des T.P de physiologie 2ème année).

- Principe :
- une cloche remplie d'air
 - un tuyau relié à un embout buccal
 - un pince-nez pour annuler tout passage d'air/nez

- Par respiration normale on mesure VC → volume courant
- Inspiration forcée → VRI : volume de réserve inspiratoire
- Expiration forcée → VRE : volume de réserve expiratoire
- **Inspiration + Expiration maximales** → **VEMS** : volume expiré maximum/seconde

C'est VEMS qui va varier lors de la crise. Plus la bronchostriction est importante, plus le VEMS diminue.

Pour mesurer HRB on crée une crise expérimentale : inhalation de carbachol (analogue de acétylcholine qui elle est peu utilisée car trop vite dégradée) il est administré avec **augmentation des doses cumulées**. *c'est que carbachol s'accumule au fur et à mesure qu'on répète la même dose.*

Cf schéma 3 joint "Epreuve du carbachol"

Ici on obtient un maximum de diminution à 400 µg ↔ HRB. Alors que le sujet sain peut inhaler jusqu'à 2 g sans présenter le moindre trouble.

L'HRB sera plus ou moins importante selon l'état inflammatoire et pourra s'effacer par traitement avec corticoïdes-aérosols.

⚠ les β_2^+ ne modifient en rien HRB.

En pratique on diagnostique une HRB dès que VEMS est diminué de 20 % (- 40 % comme sur le schéma serait trop dangereux) on donne alors Ventoline® pour annuler la crise.

III - ETIOLOGIE

Cf poly.

L'existence d'un terrain allergique n'a jamais été prouvé ! On a simplement constaté de plus grandes probabilités en cas d'antécédents familiaux.

IV - CLASSIFICATION - p. 69

1 - Crise

N.B. : la théophylline ne doit plus être considérée comme un médicament majeur de la crise.

2 - Traitement de fond

En plus des bronchodilatateurs à la demande on a des G.C. (*glucocorticoïdes*)

3 - Prévention

Lorsque on a déterminé l'allergène précis qui déclenche l'asthme (éventuellement pour l'asthme d'effort) : traitement lourd : plusieurs prises/jour, donc n'a d'intérêt que si il concerne une période limitée (Ex. : pollens à tel mois, telle saison).

Si le traitement devait être continu l'observance serait alors plus dure.

Schéma n°3

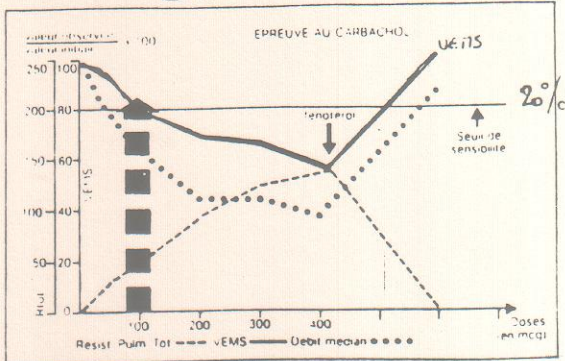


Figure 4.33 Variation du VEMS, du débit médian, des résistances pulmonaires totales. Détermination du seuil de sensibilité bronchique.

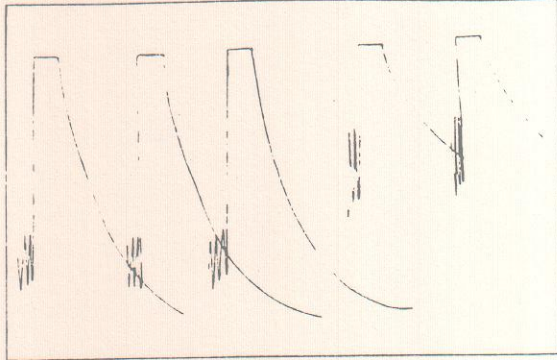
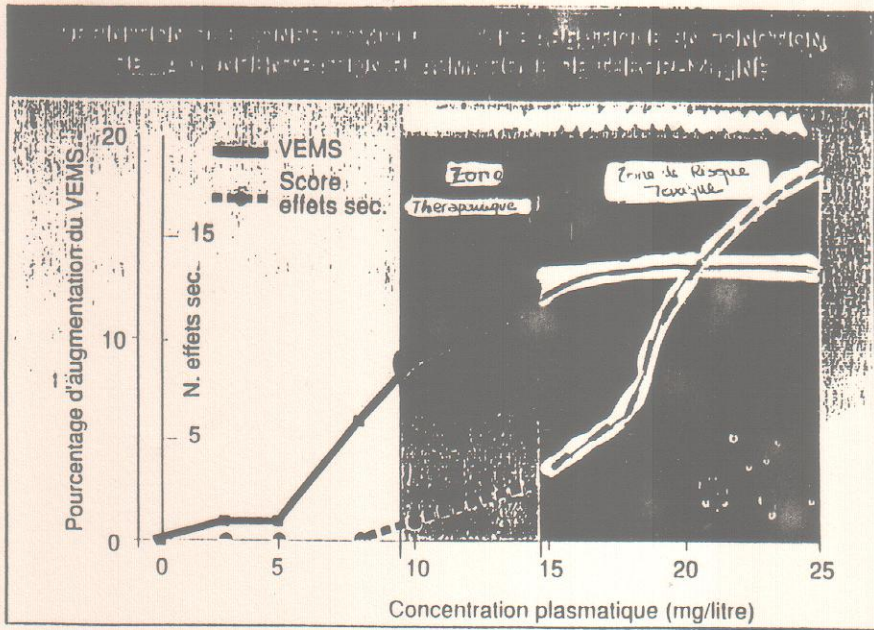


Figure 4.34 Modifications du VEMS après aerosols d'acétylcholine chez un asthmatique.

Schéma n°4

Définition des zones toxiques et thérapeutiques en fonction de la Cp ou thérapeutique



N.B. : Un asthmatique devra se soigner toute sa vie.

Les crises peuvent se tarir pendant plusieurs années si l'allergène a été évincé, mais dès le 1er contact à nouveau, l'asthme se remanifeste.

B - LES BRONCHODILATATEURS

I - THEOPHYLLINE ET DERIVES

1 - Structure

Théophylline = xanthine, qu'on extrait de thé, café...

Cette molécule est connue depuis 100 ans au moins, et fut très utilisée en France mais actuellement elle est en perte de vitesse au profit des G.C.

On s'est rendu compte que les avantages étaient surestimés par rapport au nombre d'inconvénients posés par théophylline.

—▶ INDEX THERAPEUTIQUE ETROIT

Il faut faire attention surtout chez l'enfant.

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques - p. 69

Il y a différentes formes : - théophylline elle-même

- dérivés de théophylline

- acéfylline
- bamifylline
- diprophylline

- Les dérivés présentent l'avantage d'un métabolisme plus rapide que théophylline et donc ne sont pas contre-indiqués à moins de 30 mois ; alors que théophylline, elle, est absolument proscrite chez les enfants de moins de 30 mois.

- Théophylline subit un métabolisme variable selon l'âge :

- - 30 mois, à cause de l'immaturation des systèmes enzymatiques
t_{1/2} peut aller jusqu'à 30 h
- enfant: métabolisme rapide t_{1/2} : 3 à 4 h
- adulte: métabolisme assez rapide t_{1/2} : 7 h

Une seule exception à la contre-indication absolue chez le nourrisson : lors d'apnée du nouveau-né où théophylline est donnée en milieu hospitalier, urgence.

Application : cf schéma n° 4 joint :

jusqu'à 10 mg/l peu d'effet

zone thérapeutique : 10 à 15 mg/l

zone toxique : débute au delà de 15 mg/l

c > 20 mg/l → céphalées, tremblements, tachycardie/effet chronotrope positif.

c > 30 mg/l → convulsions, gravissimes chez l'enfant.

Or on a seulement 3 fois la dose thérapeutique !

Il y a donc énormément d'effets indésirables lors d'un traitement courant car la Cp flirte constamment avec les concentrations toxiques. On a surtout des troubles digestifs : nausées, vomissements qui sont les premiers signes d'intolérance à la théophylline.

Remarque : si on dépasse 15 mg/l l'effet clinique n'augmente pas alors que les effets secondaires eux, s'amplifient.



G A S P A

Donc, tout compte fait, la diminution de prescription de théophylline est plutôt une bonne chose et en cela, la France s'aligne sur les pays étrangers qui n'ont jamais beaucoup prisé la théophylline.

Signalons un regain d'intérêt (il y a 10 à 15 ans) avec la sortie de formes LP.

Ainsi, il y a - des formes standards : action rapide

Dilatrane®
Hypnasmine®
Pneumogène®
Techniphylline®

- des formes LP ou LA : longue durée d'action

Armophylline LP® } 2 prises/jour
Dilatrane LP® }
Xanthium® 1 prise/jour

Remarque : schéma 5 : Cinétique des différentes formes.

Les courbes sont établies pour une prise unique.

- forme standard : pic important : majoration du risque toxique

- forme LP : par prises régulières, il y a ^{sur}superposition des cinétiques de LP pour atteindre Cp thérapeutique au bout de 5 t1/2 environ.

3 - Mécanisme - p.70

En fait, on ne sait pas vraiment comment théophylline agit .

4 - Propriétés pharmacologiques

* Appareil bronchopulmonaire

La potentialisation de l'action par les β_2^+ justifie les associations existantes.

La stimulation de motricité ciliaire n'est pas efficace à coup sûr car cela dépend de la viscosité du mucus qui doit être à une certaine valeur. Or, lors de la crise η est modifiée et théophylline n'est pas assurée d'augmenter l'élimination des sécrétions de mucus.

* Autres

Très importante, l'action cardio-vasculaire = théophylline est un coronarodilatateur malin : vasodilatation associée à une augmentation du travail cardiaque.

5 - Indications

Standard pour la crise, LP à 2/jour ou 1/jour pour le fond.

6 - Déjà traité

7 - Contre-indications

- enfant de moins de 30 mois.

- antécédents de convulsions → ou alors surveillance extrême.

N.B. : On peut doser la théophyllinémie, mais en général on base ^{se} sur l'amélioration des signes cliniques avec comme posologie de base : 10 à 20 mg/kg/jour.

fin des cours du Mercredi 16.11.

THEOPHYLLINE ET DERIVES

formes "standard"
action rapide

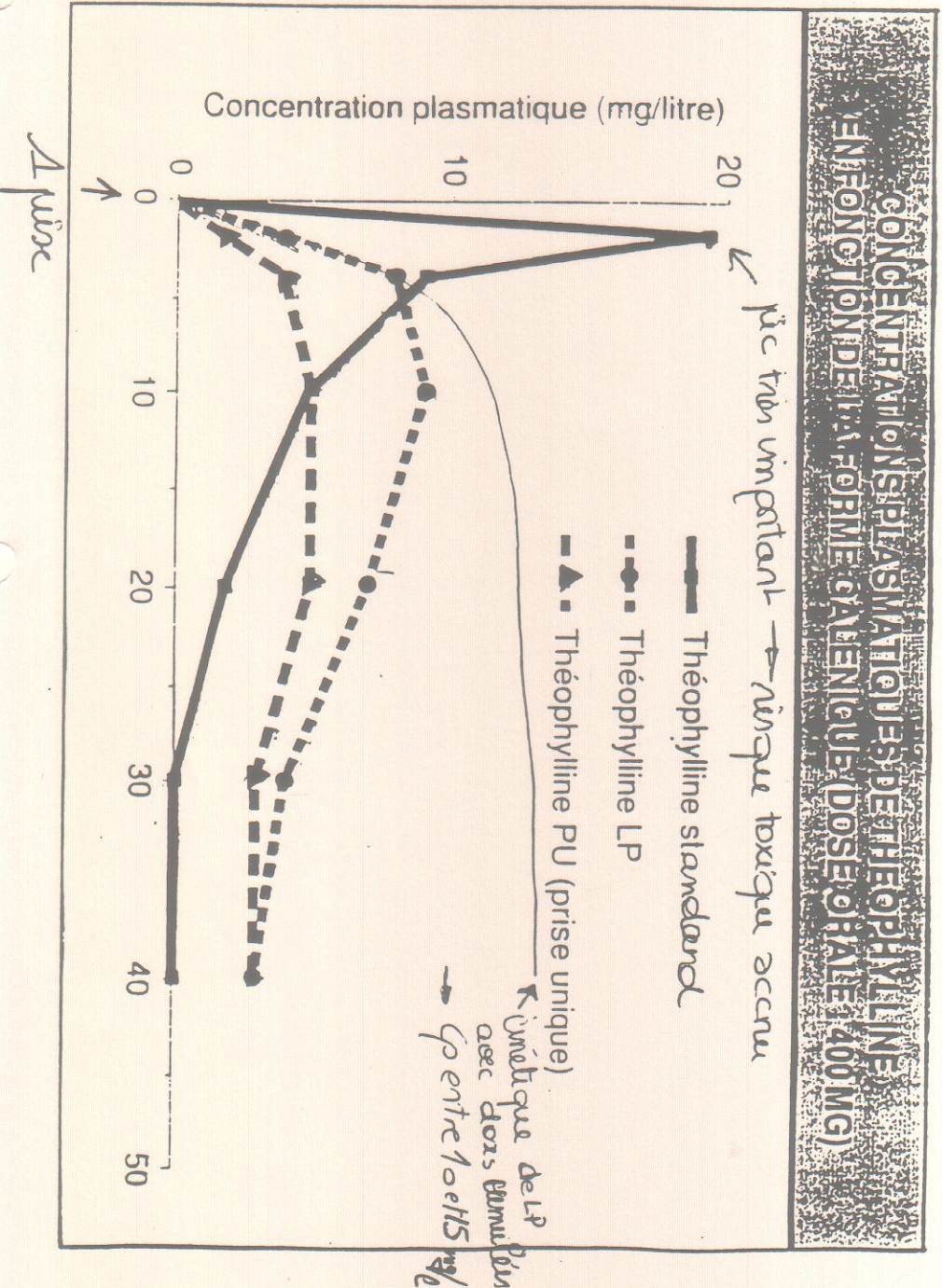
- COROPHYLLINE PNEUMOGENE
- DILATRANE TECHNIPHYLLINE
- HYPNASMINE THEOLAIR
- OZOTHINE DIPROPHYLLINE

formes "LP"
action retard

- ARMOPHYLLINE LP EUPHYLLINE LA
 - CETRAPHYLLINE LP THEOLAIR LP
 - DILATRANE LP THEOSTAT LP
- ↳ 2 prises / jour

XANTHINIUM just unique pour nationale

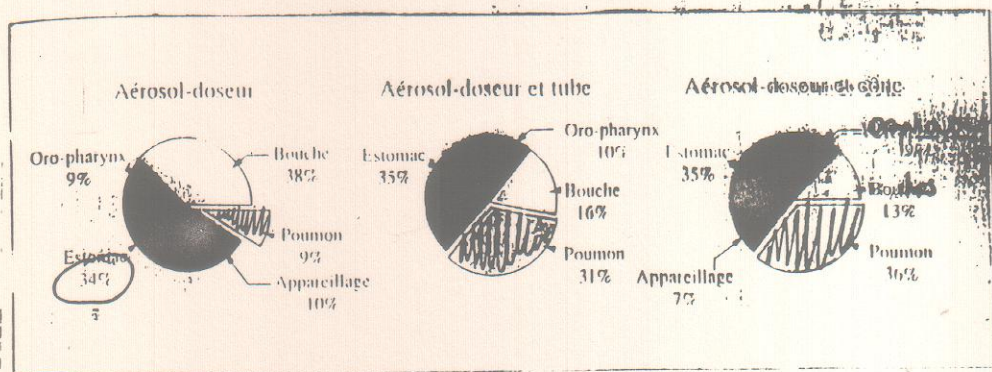
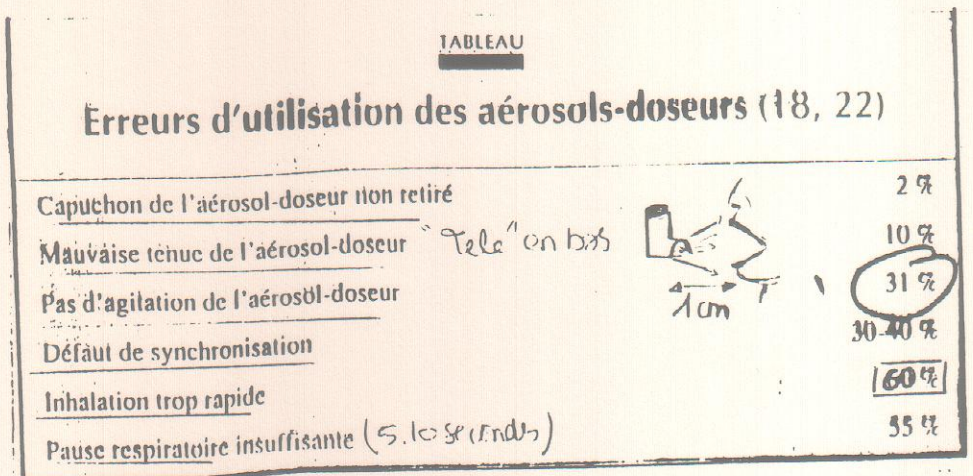
Schema n°5



Bronchodilatateurs bêta 2-stimulants non associés (pour inhalations buccales)

| Présentation | Nom de spécialité | Laboratoire | Année de commercialisation | Dose (1) par bouffée | Nombre de bouffées (2) | Prix par bouffée (3) | Remboursable | |
|--|--------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|-----|
| aérosol doseur classique | <u>fénotérol</u> | BÉROTEC° | Bœhringer Ingelheim | 1988 | 200 µg | 200 | 0,176 F | oui |
| | <u>salbutamol</u> | EOLENE° SPREOR° | Gerblot Inava | 1990 | 100 µg | 200 | 0,152 F | oui |
| | | VENTOLINE° | Glaxo | 1971 | 100 µg | 200 | 0,182 F | oui |
| <u>terbutaline</u> | BRICANYL° | Astra | 1976 | 250 µg | 200 | 0,153 F | oui | |
| aérosol doseur particulier pour inhalation | <u>pirbutérol</u> | MAXAIR AUTOHALER° | 3M Santé | 1990 | 200 µg | 200 | 0,817 F | non |
| | <u>salbutamol</u> | VENTODISKS° | Glaxo | 1990 | 200 µg | 56 | 0,950 F puis 0,742 F (3) | oui |
| | <u>terbutaline</u> | BRICANYL TURBUHALER° | Astra | 1991 | 500 µg | 200 | 0,468 F (1) | oui |

- 1- A l'exception de Bricanyl Turbuhaler° dont la dose par bouffée est double de celle de son homologue Bricanyl° aérosol doseur, toutes ces spécialités ont des doses (par bouffée unitaire) d'activité clinique grosso modo équivalente. La comparaison du prix par bouffée est donc valable sauf pour Bricanyl Turbuhaler°.
- 2- Toutes ces spécialités sont remboursables à 70% et agréées aux collectivités à l'exception de Maxair Autohaler° qui n'est pas remboursable.
- 3- Le patient doit dans un premier temps acheter une boîte comportant le diskhaler, puis des boîtes-recharges.



3 Répartition du dépôt intrapulmonaire d'un médicament inhalé d'un aérosol-doseur seul, ou avec un accessoire à un tube ou d'un aérosol-doseur et la bouche (15)



Il ne faut pas le mettre entre les lèvres sinon une grande partie est bloquée au stade buccal puis pharyngé et n'atteint jamais les poumons.

- ④ Inspiration très lente, au maximum de la capacité inspiratoire. (après avoir vaporisé)
- ⑤ Blocage de respiration 5 à 10 secondes
- ⑥ Expiration lente pour finir

Toute cette synchronisation est bien sûr impossible chez le tout jeune enfant d'où l'existence des chambres d'inhalation. De plus, même avec une bonne utilisation de l'aérosol, on perd toujours une grande partie de p.a.

Aussi, on a essayé d'améliorer le système : cf tableau comparatif :

- avec l'aérosol classique on n'a que 9 % de p.a. atteignant les poumons
- si on applique sur l'embout un tube ou même un cône on augmente à 1/3 cette proportion

Principe de la chambre d'inhalation : c'est une "bouteille" qui va recevoir la bouffée de β_2^+ puis sur laquelle on adapte un embout buccal ; en respirant, le β_2^+ atteint les poumons.

Remarque : Importance de surveiller le nombre de bouffées par jour.

En effet, normalement 1 à 2 bouffées calment la crise.

Si le malade en prend 4 à chaque fois, soit il utilise mal l'aérosol → on réexplique et on conseille un dispositif d'inhalation, soit il y a aggravation de la maladie avec évolution vers un asthme instable → c'est plus grave, il faut changer la prise en charge thérapeutique.

Remarque : Autres formes : Ventodisks® inutilisable !

Maxair autohaler
Bricanyl turbuhaler }

ils présentent un système d'ailette. qui facilite la diffusion du p.a.

intérêt de ces 2 formes : pas besoin de la synchronisation.

3 - Mécanisme - page 71

- Action directe : bronchodilatation
- Action indirecte : inhibition de dégranulation
→ inhibition de bronchostriction

4 - Indication - page 72

- Les médicaments de la crise.

N.B. : avant on avait "3 prises/jour, 2 bouffées/prise".

on ne doit plus le rencontrer !

au contraire un β_2^+ doit être prescrit "à la demande"

- Préventif dans l'asthme d'effort (qu'on explique par l'arrivée massive d'air froid au niveau pulmonaire).

→ 15 minutes avant l'effort.

5 - Effets indésirables

- Nuls avec l'aérosol (Cp très faible). *→ Concentration plasmatique*
- Possibles avec les formes sirop ou comprimés (Ventoline)
→ effet β_1^+ : tachycardie
- Nervosité pour 5 à 6 % des malades



G A S P A

6 et 7 : Cf poly

Conclusion sur les β_2 agonistes : tout asthmatique doit en avoir sur lui en permanence : l'asthme a une composante psychologique très importante, anxiogène, et le simple fait d'avoir son spray sur soi, diminue le nombre de crises !

N.B : En cas de crise très sévère, on injecte en urgence (hôpital) du Salbutamol SALBUMOL®

III - ANTICHOLINERGIQUES - Page 72

Deux molécules : bromure d'oxitropium TERSIGAT®
bromure d'ipratropium ATROVENT®

+ une association Bronchodual®

Un peu moins utilisés.

Ce sont des médicaments de la crise ; ils agissent directement par inhibition de l'action bronchostrictrice de acétylcholine.

Il n'y a pas d'effets indésirables majeurs, par contre il faut être prudent en cas de contre-indication aux anticholinergiques (pour un malade en particulier).

C - LES ANTI-INFLAMMATOIRES

1 - Composés

3 voies : - pulmonaire retenez : BECOTIDE®
PULMICORT®
BRONILIDE®

- orale

- parentérale

KENACORT®
SOLUDECADRON®

Intérêt des AIS, ils permettent une réversion de HRB.

Le patient retrouve un seuil de bronchostriction normal en 2 à 3 mois.

Le suivi de l'amélioration clinique se fait par spirométrie.

2 - Pharmacologie

Cf poly

3 - Indications

Pas la crise toute bête. Par contre, la crise sévère (urgence hospitalière) entraîne un état de choc, or on l'avait signalé lors du chapitre sur les AIS, on donne des corticoïdes injectables lors des chocs → on fera donc une injection de β_2^+ et une injection d'AIS.

VOIE PULMONAIRE

Les doses varient selon la gravité de la HRB.

Exemple : Becotide 250® 1 bouffée contient donc 250 microgrammes



G A S P A

- Pour un asthme faible on donne jusqu'à 800 µg/jour en 3 bouffées/j :
matin } pas besoin de chronothérapie car cette
midi } dose n'entraîne pas de freinage de
soir } l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Pour un asthme sévère on double ces doses.

N.B. : Doses maximales 1600-2000 µg/jour, nécessaires pour HRB vraiment très importante.

- Tant qu'on est à moins de 1000 µg/jour il n'y a pas les effets secondaires des AIS. Par contre, si le patient ne se rince pas la bouche après chaque utilisation de l'aérosol, l'effet immuno-suppresseur des glucocorticoïdes entraîne le développement de candidoses buccales.

N.B. : - à dose forte la raucité de la voix est inévitable, due à une distension des cordes vocales, réversible à la diminution des doses.
- à dose forte une toux peut apparaître, elle n'inquiète pas autant le patient que le changement de sa voix (Au pharmacien d'apporter tous les conseils et renseignements utiles.)

INDICATIONS DE LA VOIE PARENTERALE

- Urgence hospitalière lors d'une crise sévère (relais par voie orale sur 2, 3 mois puis voie pulmonaire avec diminution des doses).
- Action préventive prolongée : Kénacort R®
On injecte 80 mg de glucocorticoïdes en Avril par exemple et le sujet sera protégé pendant tout Mai et Juin contre le pollen qui provoque d'habitude les crises d'asthme.

VOIE ORALE

On l'utilise chez le malade présentant une inflammation très importante. On ne prescrit que dans le cadre de cures courtes.

Remarque : les antihistaminiques

Ils ont un effet puisque HA contribue à l'inflammation mais HA n'est qu'un médiateur parmi d'autres donc les anti-H₁ ne sauraient être suffisants.

Ils ne peuvent venir qu'en complément d'un autre type de traitement : - bronchodilatateur
- A. I. S

D - PREVENTION DE L'ASTHME ALLERGIQUE - page 74

I - LES CROMONES

Deux produits : Cromoglycate
Nédocromil

cromoglycate est dans Lomudal® - aérosol
- spinhaler : appareil contenant un système d'ailette, relié à un embout buccal, le p.a. étant délivré dans des cartouches, que l'on perce avec une petite aiguille, le tout vendu ensemble .

Avantage : la synchronisation n'est plus indispensable avec le spinhaler.



Inconvénient : • Lomudal est une poudre qui se disperse au niveau des moindres recoins → ce dispositif est difficile à nettoyer.

- Comme c'est une poudre, beaucoup de produit se dépose avant les poumons entraînant une irritation laryngopharyngée avec toux.

Enfin, il y a un inconvénient majeur : la protection n'a lieu que pendant peu de temps : 4 h environ. Donc ce traitement préventif n'est intéressant que si il s'étale sur une courte période dans l'année. (un tel traitement 365 j/an serait trop dur à observer par le malade).

II - LES ANTI-H₁

A la liste du poly on peut rajouter Polaramine®
Primalan®

Remarque : On peut voir des associations préventives type Lomudal® - Zaditen® car ils agissent en deux sites différents.

Lomudal 4 fois/jour

Zaditen : traitement au long cours (2 à 3 mois)

E - CONDUITE D'UN TRAITEMENT ANTI-ASTHMATIQUE

Cf poly p. 75.

Remarque : Le poly vous donne les résultats de la dernière réunion de consensus au sujet de l'asthme. (rappel : les réunions de consensus ce sont plusieurs spécialistes qui se consultent et s'entendent pour sortir les RMO qui devront alors être respectées par tous les médecins).

CONCLUSION PAGE 76

La figure 16 fait référence au débitmètre de pointe.

C'est un appareil que l'asthmatique possède (contrairement au spiromètre) et qui lui permet de surveiller son état quotidiennement.

EFR épreuve fonctionnelle respiratoire :

en soufflant au maximum le patient fait déplacer le curseur et estime son DEP : débit expiratoire de pointe, paramètre **comparable** au VEMS.

Pour l'homme DEP = 600 l/mn

Pour la femme DEP = 480 l/mn

L'important est qu'il n'y ait pas de variation, dans la journée, de ce DEP. Si le DEP devait changer de plus de 20 % on aurait une aggravation avec évolution vers l'asthme instable (l'appareil rend des résultats très reproductibles, le malade peut faire l'EFR autant qu'il veut !).

Complément par rapport au poly. (information).

- La prise en charge des asthmatiques : à 70 % : généralistes
à 7,8 % : spécialistes

Le mieux est de consulter les deux :

- * spécialiste faisant l'étude spirométrique → observation, traitement
- * généraliste pouvant prendre le relais, à partir des observations du spécialiste



G A S P A

- La consommation (en 1991).

En pratique on a souvent 2 produits par ordonnance (total \neq 100 %).

- en première place : 48 % les β_2^+
- ensuite à 46 % Théophylline → en 1994 diminution
- les glucocorticoïdes 22 % → 30-35 % en 1994
- cromones 10 %
- Zaditen 8 %

COMMENTAIRE D'ORDONNANCE - PAGE 109

(fait en 2 minutes à la fin !)

On a une ordonnance pour un enfant : "Service Pédiatrie - Allergologie infantile"
donc on devra demander le poids

1 - Augmentin NRS (= nourrisson)

Augmentin est une association amoxicilline - acide clavulanique

- comme tout antibiotique la dose enfant est 50 mg/kg/jour
- acide clavulanique a une dose de 10 mg/kg/jour

mais en fait, Augmentin est une suspension extemporanée, où le fabricant a joint une **pipette graduée en kg**.

La dose donnée correspond au poids de l'enfant ici 10 kilogrammes ("10^K").

On peut supposer que l'enfant fait une bronchite asthmatiforme, avec surinfection bronchique qui justifie Augmentin.

2 - Célestène gouttes : corticoïde : Bétaméthasone

(Note de preneur : ~~Mme~~ semble lire 60 gouttes mais Mme CHAMBA nous a lu 40 gouttes à plusieurs reprises...)

Donc avec 40 gouttes on a 0,5 mg, 3 fois par jour.

Or, un **traitement d'attaque** consiste en **8 à 16 gouttes/kg/jour** soit ici 80 à 160 gouttes/jour donc le traitement présent est un **traitement d'attaque**. Il ne se prolongera pas : cure courte qui sera suivie d'un **traitement d'entretien avec 4 gouttes/kg/jour** soit 40 gouttes/jour pour cet enfant. Rappel : il n'y a pas de dose maximale de corticoïdes en UNE prise.

3 - Ventoline sirop : β_2 agoniste : salbutamol

Sirop car l'enfant est trop jeune pour utiliser un aérosol.

La posologie est typique : - 1/2 cuillère mesure matin et midi
- 1 cuillère le soir

En effet, le risque de crise augmente la nuit car :

- { - la position couchée
- { - la nouvelle répartition des liquides extra-cellulaires(? ...)

favorisent cette crise donc en prévention la dose est plus forte le soir.

4 - Uvédose ampoule : colécalciférol

Vitamine D que tout enfant prend tous les 3 mois.

Ici ce n'est pas le médicament majeur (encore que il y a un corticoïde donc la croissance peut être perturbée si le traitement est long.)

5 - Viande - Poisson (à croire que sa mère ne lui donne que des légumes !).

6 - Zaditen suspension : Kétotifen : anti-allergique

Prévient l'asthme allergique. Or, plus le sujet est jeune plus l'origine de l'asthme a des chances d'être allergique.

En vieillissant d'autres causes sont possibles.

fin du cours du 17.11.

COMPONENTS OF DISKALER

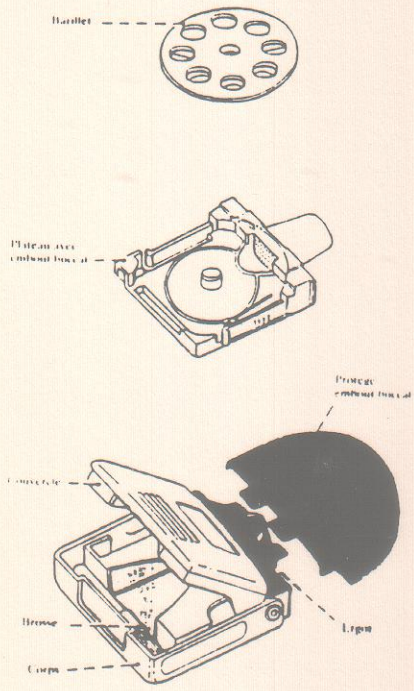


Figure 1

UTILISATION DE DISKALER

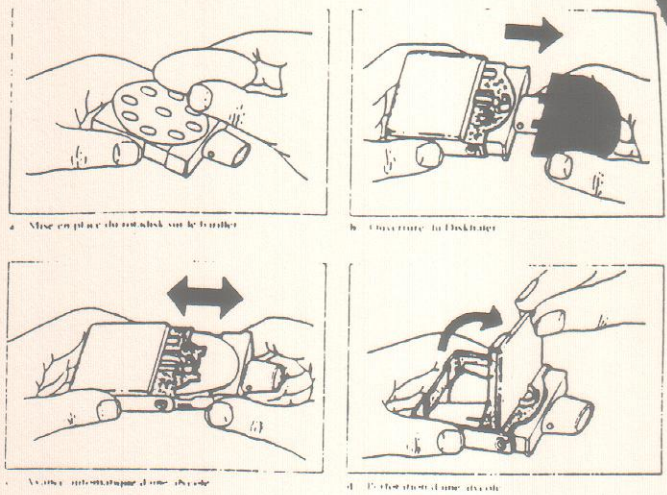
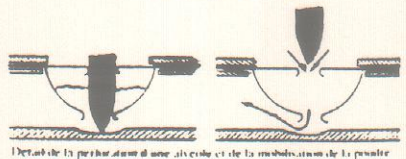


Figure 2

L'ouverture de l'appareil (figure 2b) est obtenue en faisant coulisser le plateau, après avoir enlevé le protect embout buccal. Elle fait apparaître le bouchon et le rotabulb, qui fonctionnent automatiquement en un cran à chaque manœuvre (figure 2c) menant en place l'alvéole supérieure. Celle-ci est percée par l'engin en faisant pivoter le consolette supérieur (figure 2d). La poudre est ainsi prête à être inhalée de façon active puisqu'elle est entraînée par le flux inspiratoire (figure 3).

LIBERATION DE LA POUSSIERE



Détail de la perforation d'une alvéole et de la mobilisation de la poudre par le courant inspiratoire

Figure 3

ERRATA

p65: "phase 2" → hyperestrogénie mais ensuite évolution → HYPOestrogénie

p67: "Actions extra-génitales" → Le profil lipidique est amélioré

p68: Fin des "Remarques"

C'est la voie orale qui est évitée par les gynéco, et non les E en général. On a recours aux voies locales (Gel/Patch) qui influencent ⊖ l'angiotensinogène

p72: "Remarque": la ♀ ne prendra sa pilule que 15 j/mois.

p74: RU 486 est mifépristine
 ↓
 comme monstrueux ↓
 comme nulle
 La spécialité de PG est CERVAGEME

Le cours de Pharmacologie se terminera le mercredi 30 Novembre (il sera remplacé dès le jeudi 1er Décembre par le cours sur les vaccins assuré par Mme BRINGUIER.

L'organisation de l'ED se précise: ils auront lieu durant la semaine du 12 au 16 de décembre pdt les horaires de TP de chimie Théra et de 14 à 16h (Salles à préciser..)

Le programme de cet ED → ordonnances commentées
 ↓
 → étude de cas cliniques (en pt groupes)
 ↓
 → présentation des DIUs

APAS de SEANCE le MARDI



G A S P A

RONEO IV du 23/11/94 - 9 h - 10 h
PHARMACOLOGIE - Mme CHAMBA

GOFTI Leïla
ROULLET Florence

- Précisions sur la séance d'E.D qui va se dérouler : Mercredi/Jeu-di/Vendredi 14/15/16 Décembre de 14 h à 16 h et probablement une séance le Mardi suivant pour ceux qui ne sont pas libres aux dates fixées, (Je pense à ceux du groupe 6). Se Tenir au courant.
Dans tous les cas il faudra avoir vu le cours un minimum
Des indications seront données sur l'immunisation spécifique (asthme), sur les DIU (stérilets), et un travail sera fait sur des cas cliniques officinaux.
Pour ceux qui le peuvent, amener son VIDAL peut être profitable.

- Apparemment une séance de révision en Amphi va se faire en Janvier. A la demande de l'Assemblée présente, on fera des commentaires d'ordonnances et si vous voulez proposer des questions à Mme CHAMBA, demander des précisions ou autres éclaircissements, elle est toute prête à y répondre. Alors profitez-en, après ça sera "presque" trop tard...

- Enfin, Mme CHAMBA souhaiterait qu'on se donne la peine de remplir son évaluation du cours. Je sais bien qu'il n'y a aucun intérêt pour vous (sauf accident de parcours) mais pensez aux "jeunes" qui arrivent... Allez, un bon geste !
La feuille est à déposer dans la boîte aux lettres interne de la Fac adressée à Mme CHAMBA ou lors des examens.



LES MEDICAMENTS ANTIULCEREUX

(p. 78)

Ce cours, comme tous les autres, est bien sûr à apprendre, mais vous retiendrez aussi que de grandes modifications sont susceptibles de se produire en ce qui concerne l'ulcère gastro-duodéal. Et il faut savoir que la FRANCE a un petit retard par rapport à d'autres pays à ce sujet.

A - GENERALITES

Cf p. 79 sur l'Estomac.

Beaucoup de gens sont touchés par l'ulcère gastro-duodéal mais il faut différencier : l'ulcère duodéal (UD) de l'ulcère gastrique (UG).

- L'UD est un ulcère du bulbe duodéal et donc l'évolution n'est pas fatale : il ne cancérise jamais.
- L'UG a pour siège l'estomac (sphincter, cardia, sortie du pylore) et la cancérisation est possible.

Il faudra bien Retenir cette différence essentielle entre ces deux ulcères quand à leur évolution et à leurs risques.

Cependant, sur le plan physiopathologique, ces 2 ulcères sont identiques : Il y a érosion de la muqueuse qui peut aller jusqu'à la nécrose des tissus.

L'incidence de cette maladie est de 1/8 pour toute une vie.

C'est beaucoup, et le problème c'est que même si on sait très bien traiter l'ulcère, il y a de nombreuses rechutes, on peut même dire qu'elles sont quasi inévitables.

I - REGULATION DE LA SECRETION GASTRIQUE

La muqueuse gastrique est tapissée de différents types de cellules. Ces cellules pariétales sont responsables de la sécrétion d'acide gastrique. La sécrétion acide est sous le contrôle de différents types neuronaux et de différents stimuli.

→ les récepteurs sont la cible des traitements antiulcéreux.

Il y a toujours une sécrétion de base acide qui représente 5 à 10 % du débit maximum possible. La sécrétion acide comporte 3 phases :

1 - Une phase céphalique

(Vue, odorat, goût, en rapport avec des aliments). Suite à une activation sensorielle, il y a activation des neurones cholinergiques : stimulation du nerf vague avec action sur les cellules pariétales. Il y a donc une sécrétion acide par effet sur les récepteurs à l'acétylcholine. De plus, après cette stimulation sensorielle, stimulation possible sur d'autres cellules comme les cellules à Gastrine. La sécrétion de Gastrine entraîne elle aussi une augmentation de la sécrétion acide.



2 - Phase gastrique

L'absorption d'aliments entraîne une distension gastrique avec une augmentation de la sécrétion acide. Cette sécrétion est dite postprandiale.

3 - Phase intestinale

Libération de Gastrine intestinale -----> sécrétion acide

N.B. : Surtout par les cellules à Gastrine⁺ que par la stimulation vagale.

Les mastocytes libèrent de l'histamine, par l'intermédiaire des récepteurs à histamine → sécrétion acide par les cellules pariétales.

DONC : 3 types de récepteurs en cause : Acétylcholine/Gastrine/ Histamine.

Toutes ces stimulations entraînent l'activation d'une pompe ATPase dépendante : échange d'un H⁺ (libéré dans la lumière gastrique) contre 1 K⁺ qui est récupéré.

Important: les antiulcéreux les plus récents agissent au niveau de la pompe H⁺/K⁺. Ce sont des inhibiteurs de cette pompe.

Lorsqu'on recherche une action anti-ulcère, on peut agir de différentes façons :

- Action au niveau de la lumière gastrique en tamponnant par des antiacides. Ils sont très courants .

Exemple de produits conseil : Rennie
Phosphalugel

Ils agissent donc par un mécanisme physique.

- En théorie, on pourrait agir en abaissant la sécrétion vagale, mais en pratique, ça ne se fait pas.

- Action par des anti-H₂ (ce sont des antiulcéreux importants).

Ex. : le TAGAMET®, Retenir que depuis des années il est au "Hit Parade" du chiffre d'affaire des spécialités, autre exemple d'anti-sécrétoires : Ranitidine Azantac®

- Pas d'action directe sur la sécrétion de gastrine.

- Action au niveau de la pompe à H⁺ : ce sont les inhibiteurs de la pompe. Actuellement, il y a deux produits avec deux spécialités chacun :

Ogast, Zocar, Morpral, Langor

Les inhibiteurs de la pompe à H⁺ et les anti-H₂ sont des anti-sécrétoires.

- On va aussi avoir des médicaments protecteurs de la muqueuse (par opposition aux antiacides) : soit formation de gel : c'est un mécanisme physico-chimique, le gel tapisse la muqueuse gastrique.
soit action sur les PG car celles-ci favorisent l'irrigation et la sécrétion du mucus.
Il existe une molécule, spécialisée dans CYTOTEC.

⇒ Il existe différents lieux d'action pour les antiulcéreux.

II - LES BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

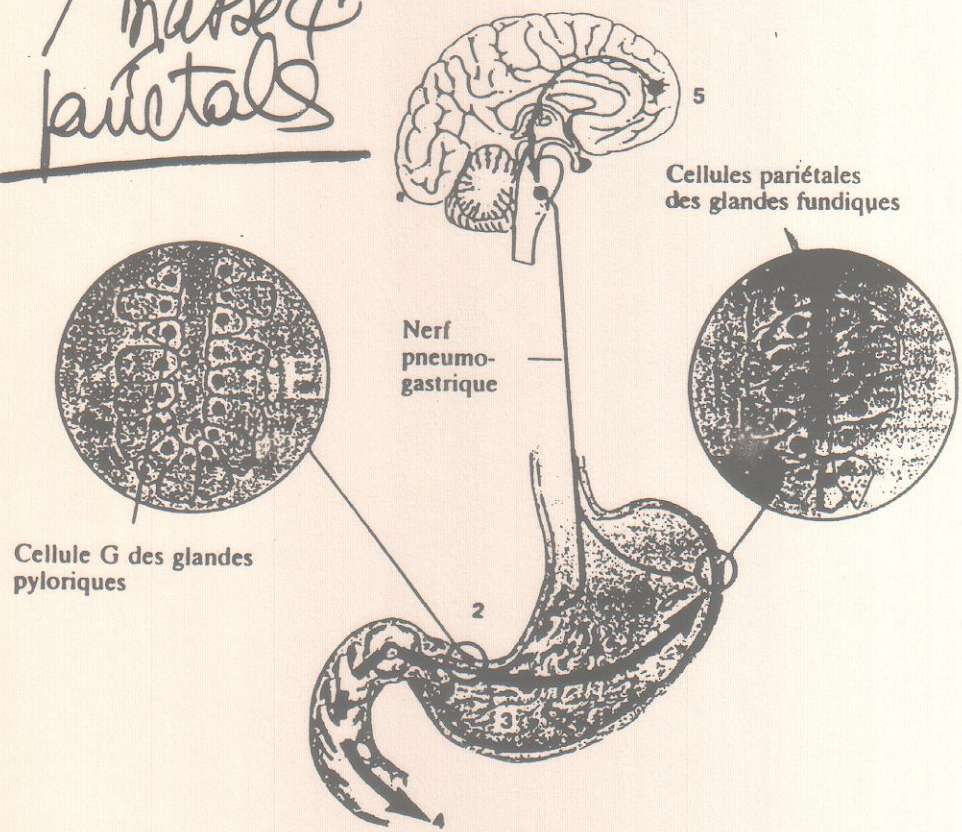
Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes.

Figure 1

ÉTIOPATHOGÉNIE DES ULCÈRES GASTRIQUES ET DUODÉNAUX

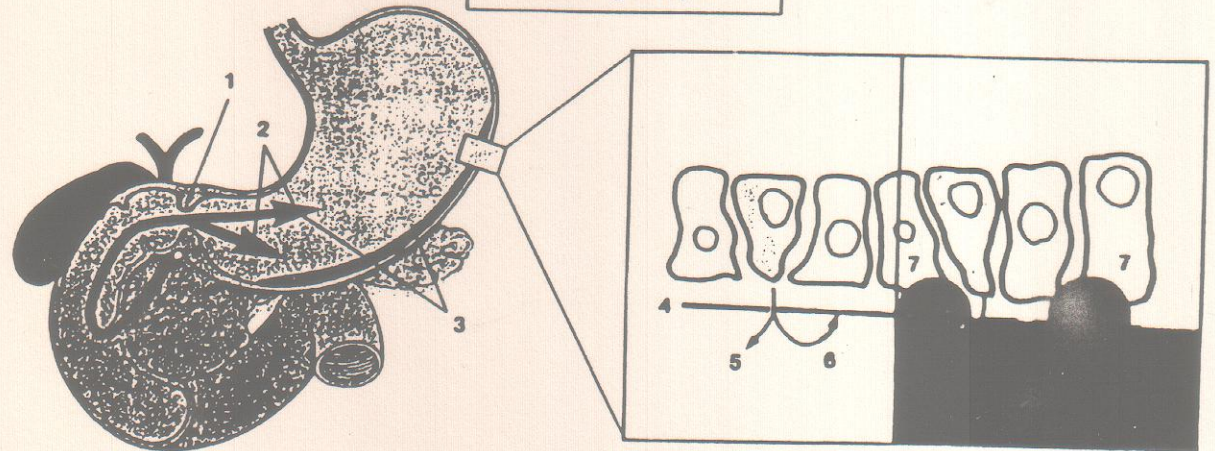
↑ masse cellulaire pariétale

Ulcères duodénaux



Il semble que l'affection soit due à l'hypersécrétion acide. Généralement, la sécrétion d'acide chlorhydrique chez les patients ulcéreux est supérieure à la normale, aussi bien au repos qu'après stimulation. Cette augmentation semble provenir non seulement du nombre accru des cellules pariétales (1) mais également de l'exagération de la réponse à la gastrine (2) hormone stimulant la sécrétion acide. Bien que les taux de gastrine à jeun soient normaux, ils s'élèvent de façon excessive après le repas, et se prolongent par suite d'un défaut du mécanisme de rétroaction. De plus, la vidange gastrique rapide (4) diminue la période pendant laquelle les aliments peuvent exercer leur pouvoir tampon sur l'acidité gastrique. Ainsi, la persistance de la sécrétion acide post-prandiale produit un afflux permanent d'acide en quantités excessives au niveau de la muqueuse duodénale. Le stress émotionnel (5) peut également provoquer cette hypersécrétion.

Ulcère gastrique



Contrairement à l'ulcère duodénal, l'hypersécrétion acide n'intervient pas habituellement dans l'ulcère gastrique. Les taux d'acide sont normaux ou abaissés et la réponse aux stimulants de la sécrétion (comme la gastrine) est comparable à celle des sujets normaux. Il semble que les ulcères gastriques soient dus à des lésions muqueuses secondaires à une insuffisance du sphincter pylorique (1) entraînant un reflux des sécrétions biliaires et pancréatiques (2). Les acides biliaires entament l'intégrité de la «barrière muqueuse gastrique» (4). Normalement, la barrière muqueuse intacte empêche les acides sécrétés par les cellules pariétales (5) d'accéder aux cellules de la muqueuse gastrique (6). Les altérations de la barrière muqueuse provoquées par le reflux, permettent aux acides sécrétés de rediffuser vers la muqueuse, ce qui favorise la digestion peptique de la muqueuse, la gastrite, et éventuellement la formation des ulcères.

Figure 1



G A S P A

cf fiche no 1

2 - L'ulcère duodénal

Le plus souvent, il y a augmentation de la masse des cellules pariétales d'où une hypersécrétion acide fréquente.
L'emploi d'anti-sécrétoires favorise la cicatrisation.

3 - L'ulcère gastrique

Pas d'hypersécrétion acide et même parfois, Hyposécrétion.
Différents reflux irritent la muqueuse (Ex. : reflux d'acides biliaires). Quand on diminue encore l'Hyposécrétion, on arrange les choses, ce n'est pas inutile.

1 - Sémiologie de la douleur ulcéreuse

Le signe quasi constant est la douleur épigastrique soulagée par les repas (car les aliments tamponnent et élèvent le pH).

Possibilités de douleurs nocturnes car il y a plus de sécrétion acide la nuit.

Dans 1/4 des cas → syndrome typique

3/4 des cas → syndrome atypique ; le diagnostic se fait alors après une fibroscopie (pour évaluer l'état de la muqueuse)

4 - Rôle d'Helicobacter pylori

Ce germe est retrouvé fréquemment associé à l'UG ou l'UD.

En Suisse, sa mise en cause est reconnue et on ne traite pas les UGD par des antiulcéreux, mais par des antibiotiques.

Pour une éradication aisée il faut de la clarithromycine + du sous citrate de bismuth. Or, celui-ci n'est pas disponible en France et limite les traitements d'Helicobacter pylori. Cependant, quand ça se fait, le traitement est complété par inhibiteur de pompe H⁺.

L'intérêt : L'éradication complète du germe fait tomber le taux de rechute de 80 à 30 % ! (intérêt financier en plus, car la répétition des traitements antiulcéreux revient cher).

Chronologie du cours

B - LES MEDICAMENTS ANTIULCEREUX

I - LES MEDICAMENTS ANTIACIDES

1 - Principaux représentants

Ils agissent uniquement par un mécanisme physico-chimique en élevant le pH gastrique, en tamponnant le milieu.

Cf Memo Med pour complément.

En général, ce sont des sels d'aluminium ou de magnésium (quelquefois le 2 car magnésium entraîne à forte dose des diarrhées alors que l'aluminium est plutôt antidiarrhéique, constipant).

La forme galénique est importante.

L'action tapissante sur la muqueuse peut être prolongée. Si les antiacides sont bien employés il conduisent à une bonne cicatrisation, mais l'action est de courte durée : la suppression des douleurs a lieu après 10 à 20 mn, mais ne dure que 45 mn.

Donc, si on recherchait une cicatrisation avec un antiacide, il faudrait 7 à 8 prises/jour.

En pratique, les antiacides sont prescrits en début de traitement contre les douleurs et en association avec un anti-sécrétoire.



Dans les RMO : on ne doit pas utiliser 2 antiulcéreux ensemble, sauf s'il s'agit d'antiacides. Souvent, sur une ordonnance, on lit : 1 cuillerée de Maalox® 1 heure après le repas. Le pharmacien se doit d'expliquer que juste après le repas, la prise est inutile car les aliments calment les douleurs or celles-ci peuvent apparaître 1 heure après et c'est là que la prise d'antiacide est bénéfique.

L'administration d'antiacides se fait "sans inconvénients" plusieurs fois par jour. Mais il faut faire attention si on absorbe d'autres médicaments : les antiacides tapissant la muqueuse, ils diminuent l'absorption des autres médicaments. Donc, pas de contre-indication mais une précaution : prises à distance.

II - LES MEDICAMENTS ANTI-SECRETOIRES

Ils ne sont jamais vendus en conseil : ils sont chers (et les gens tiennent à se les faire rembourser)

1 - Les anti-H₂

Cf tableau XIX p. 83.

Le produit le plus ancien est la Cimétidine TAGAMET®

le plus vendu est la Ranitidine AZANTAC®

RANIPLEX®

Le mécanisme d'action est simple : Fixation sur les récepteurs H₂ d'où inhibition de l'action de l'histamine, donc de la sécrétion acide → inhibition de la pompe ATPase dépendante.

Tous les produits sont dosés différemment mais de façon à avoir des effets équivalents. (PA plus ou moins puissants, d'où modulation des doses pour l'obtention d'une même action).

Indications : L'UD et l'UG, sachant que la cicatrisation de l'UG est plus longue (8 semaines contre 6 semaines pour l'UD).

Les prescriptions de TAGAMET® sont maintenant en baisse car c'est un produit qui a quelques effets indésirables :

- troubles confusionnels chez la personne âgée
 - troubles endocriniens (toujours réversibles à l'arrêt du traitement)
 - interactions avec d'autres médicaments par action sur le cyt P450.
- Cette interaction n'est vraiment importante que pour les produits ayant une faible marge thérapeutique.

La Ranitidine par contre n'entraîne pas de troubles et a très peu d'effets sur le cyt P450.

Quand prend-on ces médicaments ?

- prise unique le soir
- doses différentes en fonction du traitement (d'attaque ou d'entretien)

Si traitement d'attaque → 800 mg/j Cimétidine pendant 6 semaines pour l'UD
pendant 8 semaines pour l'UG

Quand passage au traitement d'entretien : 1/2 doses pendant un an ou même plus...

PA =
Principe
Achf.



GASPA

Schema : Etude d'l Labo (en faveur de la Ranitidine)

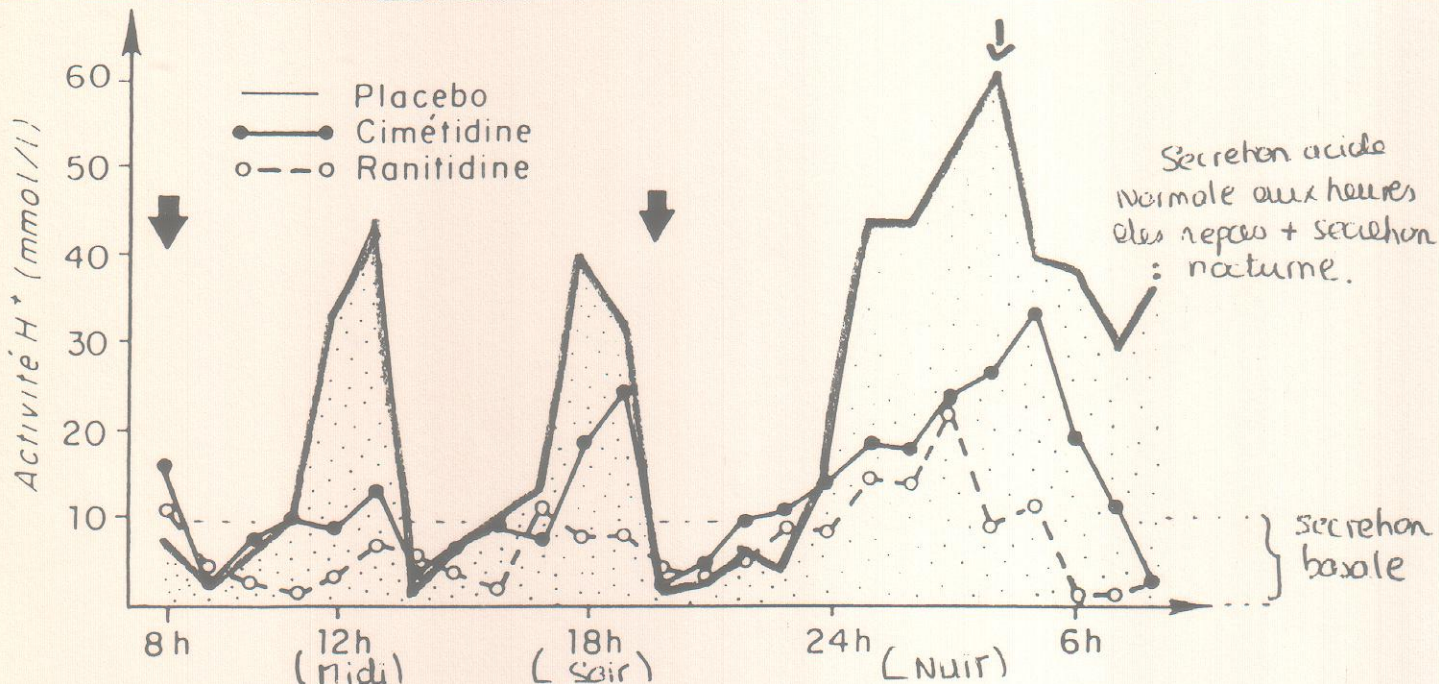


Fig. 3. Effet de la ranitidine (150 mg x 2) et de la cimétidine (400 mg x 2) sur l'activité H⁺ de 24 heures [177].

Cimétidine : effet antiacide

Ranitidine : Effet de longue durée, on note l'intérêt de la prise le soir, en traitement d'attaque comme en traitement d'entretien.

Indications : cf d) p. 83.

- Le reflux gastro-oesophagien
- Syndrome de Zollinger-Ellison : c'est une hypersécrétion acide due à une tumeur au niveau de la muqueuse.

2 - Les inhibiteurs de la pompe à H⁺

Les anti-H₂^{dalent} de 1977, les inhibiteurs de la pompe sont plus récents, on a donc beaucoup moins de recul.

Ce sont aussi des anti-sécrétoires : fixation de la molécule directement sur l'enzyme (H⁺/K⁺ ATPase).

La durée d'action est longue car la fixation est **IRREVERSIBLE**. Pour une nouvelle sécrétion acide il faudra attendre une nouvelle synthèse de l'enzyme.

| | | | |
|-----------------|--------------|----------------|----------------------|
| Deux produits : | lansoprazole | 30-40 mg/prise | } 1 prise le soir |
| | oméprazole | 20 mg/prise | |

Ces produits n'ont pas d'action sur la motricité, mais ils sont très efficaces sur la cicatrisation (90 % de cicatrisation). Elle est plus rapide qu'avec les anti-H₂ : le délai devient de 4 à 5 semaines, avec une efficacité à peu près identique aux anti-H₂, et avec peu d'effets secondaires et pas d'interactions médicamenteuses.

⇒ Les anti-H₂ et les IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) sont les 2 types d'anti-sécrétoires. ce sont des médicaments d'une grande efficacité.

Les IPP sont un peu plus rapides sur l'UD
Retenir que l'UD cicatrise plus vite que l'UG.



G A S P A

III - LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE

1 - Sucralfate

Action physico-chimique : va tapisser la paroi de l'estomac
4 prises/jour.

2 - Les PG

(En fait La Prostaglandine, il n'y en a qu'une).

Misoprostol CYTOTEC® - Liste II

Analogue de la PGE₂.

Souvent prescription avec les AINS car elle rend la muqueuse plus résistante : par augmentation du flux sanguin de la muqueuse et par augmentation des sécrétions de mucus.
A dose plus forte, la PG est anti-sécrétoire.

N.B. : le CYTOTEC possède une AMM particulière : Prévention des lésions gastriques induites par les AINS.

Donc, lorsqu'il y a indication d'AINS chez un patient possédant des antécédents gastriques ou duodénaux, on prescrit aussi du Misoprostol.

Ceci se voit beaucoup en prescriptions, mais il faut savoir que ce n'est pas d'une logique à toute épreuve : chez ces patients, on ne devrait tout simplement pas prescrire des AINS !

Prostaglandine :

En pratique : 800 µg/j en 4 prises (comprimés de 200 µg) ; cela permet une cicatrisation en 4 à 8 semaines
pour une prévention : 400 µg/j en 4 fois (1/2 comprimé).

Cf ordonnance fin du poly

Diantalvic -----> antalgique

Profenid -----> AINS

Cytotec -----> pour contrer l'effet agressif du Profenid
2 prises/jour en entretien

Remarque : ⚠ Pas de prostaglandines chez la femme enceinte car les prostaglandines ont un rôle abortif.
C'est une contre-indication absolue

Cf l'ordonnance p. 87

Apranax -----> AINS

Propofan -----> antalgique (Rappel : Paracétamol + dextropropoxifène)

Azantac 150 = Ranitidine anti-H₂, pour prévenir les lésions de l'AINS

MAIS cette molécule n'est pas prévue pour cette indication.

Cette prescription est donc externe aux RMO. Il valait mieux donner au sujet un AIS, moins agressif pour la muqueuse gastrique.



G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin
69007 LYON
Tel: 78 58 71 72
Fax: 78 58 60 00

102

Conclusion : Retenir que :

- dans les RMO, un traitement adapté doit donner une cicatrisation en 6 semaines
- les rechutes constituent le problème majeur de l'ulcère
- les traitements sont améliorés quand on s'attaque à *Helicobacter pylori*.
- en traitement d'entretien, on utilise essentiellement les anti-H₂.

N.B. : L'UD ne cancérisant pas : Jamais de fibroscopie de contrôle
Tandis que dans l'UG : On fait toujours une fibroscopie et même une biopsie.

fin du chapitre .



G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 103
69007 LYON
Tel: 78 58 71 72
Fax: 78 58 60 00

RONEO IV du 24/11/94 - 9 h - 10 h
PHARMACOLOGIE - Mme CHAMBA

GOFTI Leïla
ROULLET Florence

LES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX (p. 88)



Nouveaux chiffres : 250 000 nouveaux cas/an et c'est un nombre en constante progression.

A - GENERALITES

I - EPIDEMIOLOGIE

Les hommes font plus de cancers que les femmes et leurs cancers sont dits de "mauvais pronostic" (beaucoup de cancers du poumon, sont liés au tabac).

La probabilité de faire un cancer augmente avec l'âge et les limites sont toujours repoussées avec l'espérance de vie qui s'allonge (femme > 80 ans !).

En Bretagne, les cancers de l'oesophage sont dus aux nitrosamines contenues dans le Calvados.

II - ETIOLOGIE

Style de vie : Il paraît qu'il faudrait manger plus de choux en tous genres (BEURK...). Mais en fait il n'y a pas vraiment d'études sérieuses (ouf !) et tout ce qu'on peut dire, c'est qu'il y a un réel rôle de l'alimentation (vive les glaces, les brochettes et le chocolat !). en fin, chacun ses goûts ...

Comportement sexuel : En rapport avec le papillonna virus

Des partenaires multiples (ça va jusqu'à combien ?) entraîneraient plus de MST, donc plus d'évolutions vers des cancers.

On sait aussi que les périodes d'hyperoestrogénie sont gênantes pour les femmes, que les déséquilibres sont préjudiciables et conduiraient vers le cancer du sein. Ces déséquilibres se produisent entre autre lors de règles précoces, de ménopause tardive sans traitement TSM.

B - BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

I - RAPPELS HISTOLOGIQUES SUR LES TUMEURS

Cf tableau XX fiche jointe. n°2.

Une tumeur est un tissu nouvellement formé : on parle de néoplasie ou néoplasme, ces termes sont à opposer à tumeur maligne, qui elle est le résultat d'une prolifération cellulaire anormale. Heureusement, le nombre de tumeurs malignes est limité.

Page 2:

| | CANCERS | TUMEURS BÉNIGNES |
|--------------------------------|---|--|
| Structures tissulaires | Moins différenciées que normalement, parfois indifférenciées | Différenciées au point de ressembler d'assez près aux structures du tissu homologue normal |
| Caractères cellulaires | Plus ou moins « anormaux » | « Relativement » normaux |
| Activité mitotique | Peut être élevée | Est, en règle générale, faible |
| Vitesse de croissance | Variable, de lente à rapide | Lente |
| Durée de croissance | Illimitée | Peut être limitée |
| <u>Modalité de croissance</u> | Invasive et destructrice Pas de démarcation nette avec les tissus normaux Pas d'encapsulation | Expansive Démarcation habituellement nette avec les tissus normaux Encapsulation fréquente |
| Vascularisation | Moderée à marquée | Faible |
| Nécrose et ulcération | Fréquentes et souvent compliquées d'hémorragies | Inhabituelles |
| Réapparition après ablation | Fréquente | Rare |
| Hétérotopies ou métastases | Fréquentes | Inexistantes |
| Retentissement sur l'organisme | La règle | Inhabituelle |



G A S P A

Retenir que les caractéristiques sont systématiquement opposables entre tumeur maligne et bénigne.

Commentaire du tableau :

Une tumeur bénigne est faite de cellules différenciées, elles conservent les caractéristiques du tissu qui leur a donné naissance. Une tumeur cancéreuse a des cellules moins différenciées, parfois même indifférenciées.

Important : Des cellules toujours différenciées sont plus accessibles à la chimiothérapie.

Ex. : Cancer du sein hormonodépendant : au sein de la tumeur on trouve des récepteurs aux hormones, donc cette tumeur répond aux antioestrogènes et aux antiprogestérone.

Si les cellules sont indifférenciées, il n'y a pas de récepteurs aux hormones, les cellules sont donc plus difficiles à atteindre.

A propos de l'activité mitotique : Elle peut être élevée, parfois le taux de renouvellement est très important.

Remarque : Pour détecter une tumeur, il faut un 10^6 de milliard de cellules d'où les problèmes de la détection précoce.

Noter que dans le cancer il n'y a pas de régulation de la croissance cellulaire.

Toujours dans le tableau XX : Les modalités de croissance (à souligner) :

- **Cancer :** Phase d'invasion et de destruction des cellules avoisinantes, contours mal définis, des cellules se détachent, passent dans la voie lymphatique (donc dans les ganglions) puis ils se promènent dans les différents tissus (os, cerveau, foie, poumons).

Ce sont les métastases.

- **Tumeur bénigne :** contours bien limités.

A propos de la vascularisation : Au début dans le cancer, la vascularisation est importante. L'inconvénient c'est une prolifération élevée et plus de métastases.

La réapparition est l'ennui majeur des tumeurs cancéreuses, d'où l'importance du geste chirurgical il faut un geste large.

II - NOMENCLATURE DES TUMEURS (p. 89)

On parle de tumeurs malignes.

- Quand on a affaire à un adénocarcinome (terme général) on place le nom de la glande avant "carcinome".

- Les tumeurs embryonnaires : sont toujours classées à part, les plus fréquentes : Rétinoblastome = cancer de la rétine chez l'enfant.

fiore 2'

Classification anatomo-clinique du cancer du sein

1. T = tumeur

- T0 : Pas de tumeur évidente du sein
- TIS :
 - Carcinome in situ (ou pré-invasif)
 - Carcinome intra-galactophorique non infiltrant
 - Maladie de Paget sans tumeur évidente
- T1 : Tumeur < 2 cm
- T2 : Tumeur > 2 cm et de moins de 5 cm
- T3 : Tumeur > 5 cm
- T1, T2, T3 :
 - a) Sans fixation à l'aponévrose et/ou au muscle pectoral
 - b) Avec fixation à l'aponévrose et/ou au muscle pectoral
 - c) Avec modification cutanée : attraction, dépression spontanée ou provoquée, rétraction du mamelon (à l'exclusion des modifications notées en T4b)
- T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec extension à la peau ou à la paroi
 - a) Fixation à la paroi
 - b) Extension cutanée : œdème, infiltration (comprenant la peau d'orange, ulcération, nodules cutanés, satellites dans le sein tumoral)
 - c) T4a + b
 - d) Mastite carcinomateuse

2. N = ganglions

- N0 : Pas de ganglions axillaires homolatéraux palpables
- N1 : Ganglions axillaires homolatéraux mobiles :
 - a) Aspect bénin
 - b) Aspect clinique envahi
- N2 : Ganglions axillaires homolatéraux fixés en bloc ou à d'autres organes
- N3 : Ganglions sus ou sous-claviculaires homolatéraux ou œdème du bras

3. M = métastases

- M0 : Pas de métastase évidente
- M1 : Métastases à distance (y compris cutanées en dehors du sein tumoral)

4. PeV = poussée évolutive (clinique)

- PeV1 : Tumeur augmentée de volume dans les dernières semaines (à l'interrogatoire)
- PeV2 : Signes inflammatoires limités à une partie du sein
- PeV3 : Signes inflammatoires intéressant tout le sein (rougeurs cutanées, œdème, sensibilité diffuse, circulation collatérale ou cordon inflammatoire entre la tumeur et les ganglions)

5. Stades

- I : T1 N0, T1 N1a
- II : T1 N1b, T2 N0, T2 N1
- III : T3 N0, T3 N1, N2, N3 quel que soit le T
- IV : T4 quel que soit le N ; M1 quels que soient le T et le N.



III - GENESE DE DEVELOPPEMENT DES CANCERS

Trois phases :

- **Locale** : état précancéreux. Ex. : Kératose solaire
évolution de la tumeur, invasion qui débute : on parle de cancer avéré avec possibilité de stroma réaction = c'est une réaction par l'organisme face aux cellules anormales \Rightarrow Réaction inflammatoire.

Quand l'inflammation est importante et qu'elle empêche de cerner la tumeur, on donne des corticoïdes dans le protocole anticancéreux (on diminue la réaction inflammatoire et ainsi on a plus accès à la tumeur).

- **Extension locorégionale** : par l'atteinte des ganglions satellites.

- **L'extension générale** : Métastases.

\Rightarrow Il est important de bien connaître le cancer auquel on a affaire.

IV - PRONOSTIC HISTOLOGIQUE

Le médecin demandera toujours un bilan d'extension, une histologie.

\hookrightarrow Classement de la tumeur.

On examinera les 3 phases.

- La classification TNM

T = taille de la tumeur en centimètres

N = ganglions, atteints ou non (en fonction du nombre)

M = Présence ou absence de métastases

Ex. : classification TNM du cancer du sein (fiche 2)

T₂ N₁ M₀

Une fois la tumeur définie, on entre dans un protocole donné de chimiothérapie.

Celui-ci englobe des médicaments anticancéreux plus annexes. Dans la mesure où le malade supporte le traitement, le protocole sera suivi jusqu'au bout.

Cette classification anatomochimique est très importante.

Il en existe d'autres.

V - LE CYCLE CELLULAIRE

Les différentes phases : G₁ \rightarrow S \rightarrow G₂ \rightarrow M \rightarrow G₀ (phase de repos)

Les médicaments anticancéreux ont tous les mêmes mécanismes : inhibition de la division cellulaire, disparition des cellules cancéreuses et préservation des cellules saines présentes.

Remarque : le stade G₀ : Aucune cellule n'y est accessible par chimiothérapie et tout le problème est de faire entrer les cellules dans une phase qu'on peut atteindre.



VI - LES MARQUEURS TUMORAUX

(On en parle beaucoup en ce moment, il est donc bon de se tenir au courant...).

Les marqueurs tumoraux sont des glycoprotéines produites par les cellules tumorales en quantité supérieure à la production des cellules normales.

Les MTS permettent le dépistage, le diagnostic et le pronostic du cancer (plus surveillance des traitements).

Cf tableau XXI p. 91.

Importance du temps de 1/2 vie : conditionne les délais à respecter entre 2 dosages.

Remarque que certains cancers sont associés aux MTS.

Cf tableau fiche 3

La 3ème colonne est celle du pronostic : plus les taux sont bas meilleur est le pronostic.

Application au cancer des testicules.

Mais l'utilisation la plus importante est celle qui est faite de la colonne "surveillance du traitement". (surveillance après ablation et/ou chimio).

Ex. : tous les cancers de la prostate sont suivis par PSA et quand la PSA augmente : c'est soit une rechute soit la reprise de la tumeur incomplètement enlevée.

Remarque : Il y a en fait un seul marqueur qui permet le dépistage : TCT (thyroïde) et cela s'applique lorsqu'on suspecte déjà quelque chose au niveau de la thyroïde : Pas de dépistage de masse !

C - CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

(p. 92)

N.B. : La chimiothérapie est souvent associée au cancer mais c'est un abus de langage car ce terme définit la structure d'un médicament avant de définir son indication.

La cible des anticancéreux est les cellules tumorales.

Mais ils ont tous des effets indésirables importants.

Leur toxicité la plus grave est de nature hématologique.

(Action sur les éléments sanguins).

Il existe plusieurs classifications :
- par Mode d'action biochimique
- par Action sur le cycle cellulaire

I - LES CYTOSTATIQUES

1 - Classification par mode d'action biochimique

a/ Les antimétabolites

Ce sont des analogues incorporés dans la chaîne de synthèse protéique qui donnent des protéines enzymatiques anormales. (inactives ou qui fonctionnent mal).

Fiche 3.

| | | | | |
|---|-----|-----------------|---------|---------------------------|
| Colon (adénocarcinome) | 0 | 0 | 0 | ACE ou parfois CA 19-9 |
| Estomac (adénocarcinome) | 0 | 0 | 0 | CA 19-9 |
| Foie (carcinome hépato-cellulaire) | 0 | AFP | 0 | AFP |
| Ovaire | 0 | 0 | 0 | CA 125 |
| Pancreas | 0 | CA 19-9 | CA 19-9 | 0 |
| Placenta (môle hydatiforme et chorio-carcinome) | 0 | BHCG | 0 | BHCG |
| Prostate | 0 | 0 | 0 | PSA |
| Sein | 0 | 0 | 0 | CA 15-3 |
| Testicule (carcinome embryonnaire) | 0 | ACE + BHCG | ACE | ACE |
| Testicule (chorio-carcinome) | 0 | ACE + BHCG | BHCG | BHCG |
| Thyroïde (épithéliomas différenciés) | 0 | 0 | 0 | Tg |
| Thyroïde (tumeurs médullaires) | TCT | ACE + TCT | 0 | ACE + TCT |
| Tumeurs carcinoïdes | 0 | 5 HIAA NSE ? | 0 | 5 HIAA |

Exploitation

Prévalence

Particuliers ne sont pas mentionnés

5 HIAA



G A S P A

- * Un médicament à connaître : Le méthotrexate, c'est un antifolate.

Remarque : Le méthotrexate est aussi employé comme antirhumatismal (Mais pas du tout aux mêmes doses).

Quand emploi comme anticancéreux, on donne des doses considérables. Cependant la cure de chimiothérapie est limitée dans le temps.

⇔ effet maximum/durée courte.

On peut aller jusqu'à 1 g/dose (alors que la dose antirhumatisme est de l'ordre de quelques milligrammes par semaine).

- * Autre médicament à connaître : Le 5 FU

Il est mieux toléré que les autres.

Souligner aussi la cytarabine

b/ Les alkylants

Retenir : ENDOXAN, HOLOXAN
CISPLATYL, PARAPLATINE
carmustine, fotémustine

Le cisplatine est très toxique pour le rein et son utilisation est particulière. Elle nécessite une réhydratation du patient :

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| 6 l administrés avant la chimio | } | favorisent l'élimination et contrent la toxicité |
| 6 l le jour de la chimio | | |
| 6 l le lendemain | | |

c/ Les intercalents

Adriamycine, toxicité cardiaque importante : fibrose du myocarde. C'est une toxicité irréversible.

Ces médicaments ne sont jamais donnés sous forme comprimés, car il faut toujours adapter la dose au patient. La dose s'exprime en mg/m² de surface corporelle.

Souligner : Mitoxantrone, BLEOMYCINE (un peu moins toxique).

⚠ Les doses cumulées d'Adriamycine ne doivent pas dépasser 500 mg/m² sur toute une vie.

Les "anthracyclines like", elles se reconnaissent par une couleur orangée. (?!)

La plus utilisée est la NOVANTRONE (surtout dans le cancer du sein : juste après la chirurgie, beaucoup de protocoles commencent par la mitoxantrone).

d/ Les antimétabolites vrais

Ils agissent seulement lorsque les cellules sont en phase de mitose.

Ce sont des poisons des fuseaux.

Ex. : ONCOVIN, VELBE, CONDYLINE (solution appliquée en local).

e/ Autres cytostatiques

C'est la catégorie fourre-tout.

On a un enzyme : la KIDROLASE.

(seul connue pour son action anticancéreuse).

Cf fig 22 p. 94.

L'objectif est toujours le même : Inhibition de la division des cellules cancéreuses.



G A S P A



On n'applique pas n'importe quel produit sur n'importe quelle tumeur.
Cf tableau p. 93 qui indique la posologie de chaque produit. (Ne pas apprendre ! Retenir les idées essentielles, les principes thérapeutiques, pas de chiffres !)
Les posologies s'expriment en mg/m².

Noter que la voie orale est rare, le plus souvent : intraveineuse.

Les indications : elles servent à la construction des protocoles de chimiothérapie.

Le principe : Une fois le type de cancer déterminé, on entre dans une catégorie à laquelle correspond un protocole qui est une association de différents médicaments à dose fixe. Ce ne sont pas tous forcément des médicaments anticancéreux, il y a en plus tous les médicaments qui contiennent les effets secondaires. (Ex. : on note les corticoïdes, le liquide de réhydratation).

Le plus fréquemment on donne une association de produits anticancéreux qui ont des modes d'action différents.

Ex. : Antimitotique + antimétabolique
Mais pas 2 alkylants

Exemple de protocole p. 98

Lorsqu'on fait des cures chimiothérapeutiques, deux données :

- périodes courtes : 1 à 5 jours maximum : car produits très toxiques pour les éléments sanguins.
- doses fortes

On laissera un espace de 3 semaines entre chaque cure pour la récupération hématologique (et avant la reprise on prend soin d'établir un bilan hématologique).

Ex. : le FUFOL FluoUracile
et Acide Folinique

C'est un protocole pour le cancer colorectal, qui est bien supporté.

Tout est parfaitement précisé (dose totale par injection, les solvants, les temps de perfusion) et calculé par avance.

Il faut ne pas s'écarter du protocole autant que possible.

Remarque : A propos du 5 FU

Ici l'acide folinique est donné pour augmenter l'efficacité du 5 FU, non pas pour contrecarrer des effets indésirables

Autre exemple de protocole

Cancer du poumon.

Si Holoxan, on donne un antiémétique.

Association de 3 produits différents, avec chaque fois les doses et les médicaments qui luttent contre les effets secondaires.

Fin du cours du 24.11.94

Mme Chaurba ne m'a pas donné 2 traitements
je pense vous les fournir dans la pochette Ranéo.
(c'est le tableau p83 mais un peu petit sur la page...
et le protocole ci-dessous.)



G A S P A

RONEO IV du 30/11/94
PHARMACOLOGIE - Pr CHAMBA

GOFTI Leïla
ROULLET Florence

Figure 22 p. 94

On n'associera jamais 2 anticancéreux qui ont le même mode d'action. (Remarque valable pour tous les médicaments). C'est logique : on n'augmente pas l'efficacité thérapeutique alors que les effets indésirables s'amplifient. Ceci est d'autant plus vrai avec les anticancéreux car leur toxicité est au départ déjà très importante.

2 - Classification p. 94

On compte deux types de médicaments.

* Les phase dépendants

Le médicament n'agira sur les cellules que lors d'une phase précise.

Parmi ceux-ci on a :
- les alcaloïdes de Pervenche; vincristine et vinblastine : ce sont des poisons fusoriaux donc ils n'agissent qu'au moment de la mitose : M
- les antimétabolites : ils vont s'incorporer dans les synthèses protéiques donc ne sont actifs que lors de la phase S.

L'action de ces médicaments est proportionnelle à la durée d'exposition : plus ils restent au niveau de la tumeur plus il y a de chances que les cellules entrent dans la phase où elles seront détruites.

* Les cycle dépendants :

Ceux-ci sont actifs quelle ^{que} soit la phase, à part G₀ qu'aucun médicament n'atteint.
Leur action sera fonction à la fois du temps d'exposition et de la concentration sérique.

De ces 2 types découlent 2 principes qui augmentent en théorie, l'efficacité des protocoles :

1 - Le recrutement : il consiste à faire entrer un maximum de cellules dans le cycle. On effectue ce recrutement avant l'exérèse chirurgicale ; après l'ablation les cellules environnantes vont combler le trou laissé par la tumeur. Elles seront donc accessibles aux anticancéreux : c'est pour cela qu'on commence une chimiothérapie le plus précocement possible après la chirurgie.

Exemple : cancer du sein : ablation de la tumeur avec traitement, le jour même, par Novantrone®.

2 - La synchronisation : elle consiste à stopper toutes les cellules dans une même phase sur laquelle le médicament administré agira. En pratique son efficacité n'est pas aussi évidente que pour le recrutement.

Remarque : les perspectives d'avenir :

Elles s'appuient sur 2 types de produits :

- les dérivés du taxol extrait lui-même de l'écorce et des aiguilles de l'if. On sait aujourd'hui synthétiser le docétaxol Taxotère® qui, encore au stade de l'expérimentation, donne déjà des résultats très intéressants dans plusieurs cancers : sein, pancréas et poumons.

PROCOLE VALIDE LE: / / PAR: , COMPORTANT 2 PAGES

DATE : MEDICAMENT : DOSE TOTALE : SOLVANT : VOL : ADMINISTRATION :
 : : ET DOSE : PAR INJECTION : (ml) : MODE : DUREE :

| | | | | | |
|---|--|-------|----|-----|---------|
| 3L OSMOTAN G5 1L 1L 1L | | | | | |
| BICARBONATE 1,4% 1,5 en derivation 0,5L 0,5L 0,5L | | | | | |
| ANXIOLYTIQUE | | | | | |
| ANTIEMETIQUE | | | | | |
| ONCOVIN 1,5mg/m2 | | | | | IVD |
| | | <=2mg | | | |
| LYOVAC - ACTINOMYCINE 0,9mg/m2 | | | | | IVD |
| | | <=1mg | | | |
| 30mn avant HOLOXAN UROMITEXAN 3600mg/m2 -IVD à repartir toutes les 6H | | | | | |
| HOLOXAN 3000mg/m2 | | | G5 | 500 | PERF 2H |
| 3L OSMOTAN G5 1L 1L 1L | | | | | |
| BICARBONATE 1,4% 1,5 en derivation 0,5L 0,5L 0,5L | | | | | |
| ANXIOLYTIQUE | | | | | |
| ANTIEMETIQUE | | | | | |
| LYOVAC - ACTINOMYCINE 0,9mg/m2 | | | | | IVD |
| | | <=1mg | | | |
| 30mn avant HOLOXAN UROMITEXAN 3600mg/m2 IVD à repartir toutes les 6H | | | | | |
| HOLOXAN 3000mg/m2 | | | G5 | 500 | PERF 2H |
| UROMITEXAN 3600mg/m2 IVD à repartir toutes les 6H ou per os | | | | | |

COMMENTAIRES:



G A S P A

- **les inhibiteurs de la topoisomérase II** : on connaît déjà camptothécine active sur la topoisomérase I. Ici, on étudie actuellement irinotécan qui présente l'avantage d'une bonne efficacité sans trop d'effets indésirables. Rappel : en inhibant la topoisomérase on empêche le déroulement de l'ADN indispensable à sa duplication et transcription.
Ces produits actuellement en "études avancées" semblent les plus prometteurs.

II - HORMONOTHERAPIE - page 95

Principe : administrer $\left\{ \begin{array}{l} \text{soit des hormones} \\ \text{soit des antihormones (= le plus souvent)} \end{array} \right.$

dans le but de bloquer une synthèse hormonale.

Cette thérapie est donc réservée à certains cancers : ceux pour lesquels les cellules, différenciées, présentent encore des récepteurs hormonaux et qui seront donc sensibles.

Ex. : Orimétène®; Agonistes de LHRH = leur effet est antagoniste car au lieu de LHRH qui est libérée toutes les 90 minutes donc par "pulse" leur concentration est constante et *cela* entraîne un rétrocontrôle INHIBITEUR sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. On a donc une diminution de synthèse de E, P et androgènes.

On utilise ces agonistes LHRH dans le cancer de la prostate.

Les antiE : surtout tamoxifène Nolvadex®, Tamoxifène®

Prescrits dans le cancer du sein : après la chirurgie on a le plus tôt possible des cytostatiques et très souvent (quasiment systématiquement si la femme est ménopausée) du tamoxifène à 20 mg/j pendant une période supérieure à 2 ans.

On évite ainsi le nombre de récidives et de rechutes, par exemple le développement d'un cancer du sein controlatéral (dans l'autre sein). Chez la femme non ménopausée on pratiquera une ménopause précoce pour pouvoir utiliser tamoxifène.

Enfin, il y a actuellement des études en cours sur les effets bénéfiques du tamoxifène dans la **prévention**. Les résultats sont à venir (une longue période d'étude est nécessaire pour avoir des résultats valables).

N.B. : L'hormonothérapie sera instaurée après avoir dosé les récepteurs hormonaux : plus leur taux est important meilleur est le pronostic de guérison. Cela dit le tamoxifène est efficace même quand il n'y a pas de récepteurs ; on ne connaît pas, le mode d'action, on a simplement observé l'efficacité.

1 - Hormonothérapie suppressive p. 96

C'est la plus souvent utilisée. Elle consiste en une castration qu'elle soit chirurgicale ou chimiothérapique

2 - Hormonothérapie additive

Son efficacité est inférieure.

3 - Hormonothérapie compétitive

Cf poly.

Conclusion : l'hormonothérapie concerne principalement 3 cancers :
- thyroïde
- sein
- prostate

C'est un traitement efficace quand les récepteurs hormonaux permettent une réponse des cellules tumorales.



III - CORTICOIDES - p. 96

Cf du début du poly. Les glucocorticoïdes seront beaucoup utilisés dans les protocoles pour plusieurs raisons :

- action antioedémateuse
- action euphorisante
- action immunosuppressive
- action antiémétique

IV - IMMUNOTHERAPIE - p. 96

Autre voie d'approche qui est limitée à certains cancers.

On utilise IFN et IL, le plus souvent en service spécialisé type REANIMATION car les effets indésirables sont très importants :

- syndrome pseudogrippal avec très forte fièvre
- neutro et thrombopénies

On obtient des résultats intéressants avec les cancers qui ne répondent pas aux autres traitements.

D - STRATEGIE THERAPEUTIQUE - page 97

I - PROTOCOLES

Remarque : Chimio et radiothérapie sont intéressantes à associer

- car • la radiothérapie a une action LOCALE
 - on stérilise ainsi les marges de la tumeur
- la chimiothérapie a une action GENERALE avec atteinte des métastases éventuelles.

On associera donc ces traitements surtout dans le cas de cancer dont on sait que la potentialité métastatique est importante.

II - PLACE DE LA CHIMIOOTHERAPIE

1 - a/ Chimio-adjuvante

Après le geste chirurgical.

b/ Chimio néoadjuvante

On réduit le foyer tumoral pour rendre la tumeur plus accessible à la chirurgie.

c/ Chimio massive

Systematiquement suivie d'une reconstitution médullaire car on utilise de très fortes doses (carboplatine et Thiotepa) pour lesquelles la toxicité hématologique est grave.

2 - Chimio à visée palliative

Ici on cherche à améliorer les conditions de vie donc on ne met en place que des protocoles qui sont BIEN SUPPORTES.

Dans le cas d'une visée curative on essaiera plutôt de donner les doses maximales d'anticancéreux, en contrant les effets indésirables, car en règle générale plus la dose est forte, meilleure est l'efficacité.

E - TOXICITE DES ANTICANCEREUX - page 99

Elle se résumera à celles des cytostatiques.

La plus grave est la toxicité hématologique même si les plus réputées auprès des patients sont celles sur la fonction digestive et les phanères (alopécie.)

I - TOXICITE HEMATOLOGIQUE

Elle est due au fait qu'on ne sait pas encore cibler l'action sur les seules cellules tumorales : les cellules sanguines, à forte capacité de division, sont les premières touchées.

L'action est la même pour hématies, plaquette et leucocytes. Les conséquences les + graves sont :

- troubles de la coagulation
- risque accru d'infection
 - bactérienne : bacilles Gram⁺ et surtout Gram⁻
 - fongique : Aspergilloses (traitement par Fungizone®)

Cf figure 21 p. 99

En ordonnées : le nombre d'éléments sanguins : hématies, plaquettes ou leucocytes.

En abscisse : le nombre de jours à compter du 1er jour de chimiothérapie.

Tous ont la même toxicité (sauf Bléomycine moins toxique) avec un minimum : NADIR atteint au 9ème jour.

Exception : les produits alkylants : toxicité retardée avec une première chute jusqu'au 9ème jour et surtout un minimum au 21ème jour.

Cette toxicité explique qu'on ne fera que des cures de 5 jours avec 3 semaines d'espacement, le temps de la reconstitution médullaire. Avant chaque cure on demandera une NFP (numération, formule, plaquettes) et si le bilan est trop mauvais on retardera la nouvelle cure.

Conditions d'administration

Pas de chimio si :

- GB < 3.10⁹/l avec moins 50 % de PN
- le risque infectieux est trop fort
- et plaquettes < 120 G/l

Rappel : Hémoglobine totale -----> homme : 8 à 10 mmol/l
-----> femme : 7,5 à 9,5 mmol/l

En pratique, on utilise plus la valeur d'hémoglobinémie que les plaquettes : pour Hémoglobine < 6 mmol/l on ne commence pas de cure.

2 - Toxicité avérée

Certains protocoles sont connus pour leur grande toxicité leucocytaire : on inclut donc des facteurs de croissance G-CSF Neupagen® ou GM-CSG Leucomax®, simultanément voire avant le début de la cure. Effets indésirables (douleurs osseuses) moindres avec Leucomax®. Ainsi on peut quand même utiliser de fortes doses, donc être efficace, sans augmenter la toxicité hématologique.

En cas de thrombopénies on a souvent recours à l'association transfusion-corticothérapie.



II - TOXICITE DIGESTIVE - page 100

1 - Nausées - Vomissements

Le délai d'apparition ainsi que la fréquence sont variables selon l'anticancéreux.

Cet effet est double : - action directe de la molécule par stimulation du centre cérébral "émétisant"

- réaction "Pavlovienne" due à la prise du médicament -----> vomissement par anticipation

Cf document joint : résultats en pourcentage de personnes réagissant à la prise du médicament. (Ne peuvent survenir dans les 2 h à 48 h suivant la prise).

* Vomissements systématiques : Cisplatine® et Dédicène® (dacarbazine).
donc on inclut dans le protocole un antiémétique.

* Vomissements très courants : cyclophosphamide, méthotrexate et carboplatine

* Vomissements moins fréquents : doxo^{cy}bicine, 5 FU, mitomycine C

Le contrôle des vomissements a considérablement progressé depuis 4-5 ans avec l'apparition des anti 5 HT3 = Sétrons.

Deux molécules : granisétron et ondansétron dans Zophren® et Kitril®. Avant on utilisait les neuroleptiques à forte dose (Primpéran, Plitican) ou les corticoïdes qui pouvaient être insuffisants avec cisplatine et dacarbazine. Maintenant, on dispose donc des sétrons mais ils sont encore très chers donc réservés à des protocoles particuliers.

A titre indicatif } 1 cure avec 5 FU = 800 F antiémétiques - y compris
1 cure avec 5 FU + Zophren (à la place d'autres anti-vomitifs) = 1 200 F

Mode d'administration

1er jour : Zophren comprimés 4 à 8 mg/comprimé
ampoule 2 mg/ml - 2 ml ou 4 ml

jusqu'à 4 comprimés ou ampoules le 1er jour

associés à des corticoïdes : - dexaméthasone Soludécadron®
- méthylprednisolone Solumédrol®

On diminue alors de 95 % le risque de vomissements.

Ensuite on descend à 8 mg/jour la dose de Zophren.

2 - Troubles du transit

Fréquents et quasiment inévitables si on ne prévient pas par le médicament approprié. (diarrhées avec 5 FU)

3 - cf poly

(5FU = 5 fluoro uracile.)

III - TOXICITE SUR MUQUEUSE, PHANERES ET PEAU

Bien connue du grand public : ² alopécie ; retenir qu'elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement.

Deux produits l'entraînent systématiquement : - cyclophosphamide
- adriamycine®



M8

G A S P A

Il existe une possibilité de prévention : on place un casque réfrigérant sur la tête du patient : le froid diminue la pénétration du p.a, au niveau du bulbe pileux ; on évite ainsi alopecie.
On ne pourra avoir recours à ce procédé si on souhaite que l'anticancéreux soit distribué partout dans l'organisme.

IV - AUTRES TOXICITES - Page 101

1) et 2) cf poly.

Retenir : la notion de dose maximale pour toute la vie car les lésions cardiaques et pulmonaires sont irréversibles avec Adriamycine®

3 - Toxicité urinaire

• Cyclophosphamide et ifosfamide sont dégradés ^{en} acroléine à l'origine de cette toxicité. Depuis 1985, de grands progrès sont notés avec Uromitexan® qui est systématiquement inclus dans les protocoles à "phosphamides".

• Méthotrexate à haute dose. Pour diminuer cette toxicité on associe Lederfoline avec un délai fixe entre la forte dose de méthotrexate et Lederfoline = "Sauvetage des cellules". *les & saibles sont épargnées*

• Les dérivés du platine

Cisplatine a une toxicité rénale très importante qui nécessite une hyperhydratation pré et post chimio (5 à 6 l/jour la veille et le lendemain de cisplatine).

4 - 5 et 6

Cf poly de même p. 102 *Que voulez vous, c'était la dernière heure de cours... un peu speed.*

Conclusion : les effets de la chimiothérapie

Depuis l'apparition des dérivés de Pt et de Novantrone qui ont noté un véritable tournant dans la chimiothérapie, il n'y a plus eu de découvertes majeures.

Il faut souhaiter qu'elle connaîtra un nouvel essor avec les dérivés du taxol ou les inhibiteurs de topoisomérase II.

* Effets thérapeutiques majeurs

- Maladie de Hodgkin
- Cancer du poumon à petites cellules (≠ du cancer du fumeur)
- Cancer du sein : si le diamètre est < 2 cm lors du dépistage -----> 100 % de guérison
- Cancer du testicule
- Leucémies (surtout myélocytaire aiguë)

Malheureusement ces cancers ne sont pas les plus importants en nombre.

* Effets thérapeutiques modérés

- localisés*)
- cerveau
 - estomac
 - leucémies chroniques
 - ovaire
 - prostate
 - utérus



G A S P A

* Effets thérapeutiques mineurs

- colon et rectum
- foie
- pancréas
- poumons (fumeur)
- rein (si métastasié on a recours à IFN ou IL)

On note l'acquisition d'une résistance au fur et à mesure des cures d'où le résultat : efficacité mineure.

Remarque : Si la tumeur est < à 2 cm et sans extension ganglionnaire l'espoir de guérison est important.

Donc, l'important est de sensibiliser les gens au dépistage, à la prévention (suppression du tabac...)

Ordonnance - p. 110

N.B. : les ordonnances ne sont pas très fréquentes en officine, mais comme on voit de plus en plus de chimio à domicile (risque *d'infection acute à l'hôpital à cause des sautes d'humeur*) Elles seront sûrement plus nombreuses dans le futur.

1 - Moscontin®

Comprimé à libération prolongée 2/jour ; la dose est fonction de la douleur sachant que l'action antalgique nécessite AU MOINS 40-50 mg/jour.

Avec la voie orale on peut monter jusqu'à 300-400 mg/j puis s'il le faut on change de voie.

N.B. : il existe également la forme gélule LP avec Skénan® où la gélule contient des microgranules et donc exceptionnellement on peut l'ouvrir et donner le contenu SANS CHANGER LA CINÉTIQUE (cas des personnes ayant du mal à avaler).

2 - Médrol®

Glucocorticoïde prescrit pour son action :
- antiinflammatoire
- antalgique
- euphorisante

3 - Baralgine®

C'est une association (Noramidopyrine - Antispasmodiques (pitofénone et fénpivérinium)
L'association est logique avec Moscontin car le mode d'action est différent.

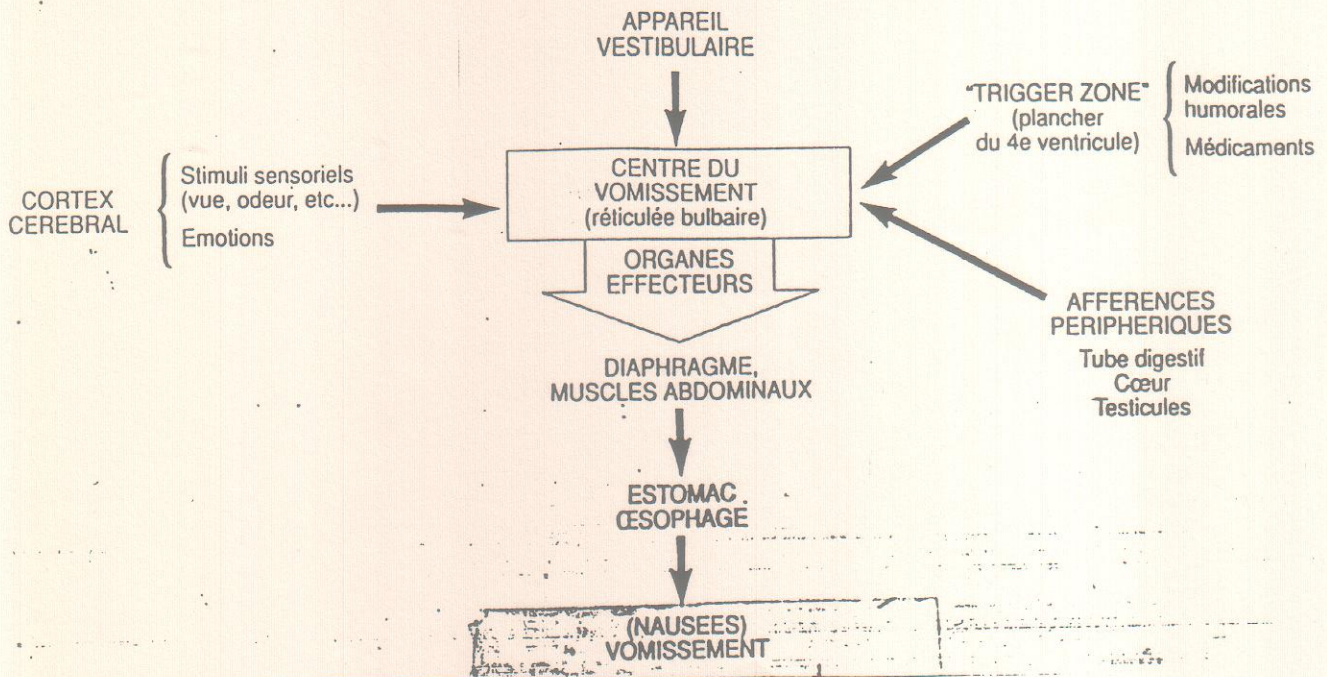
La présence d'antispasmodiques peut laisser supposer des douleurs musculaires.

Remarquez "une ampoule injectable par voie orale" ce qui voudrait dire que la personne a du mal à avaler... si on voulait être tatillon on pourrait demander si Skénan gel n'est alors pas préférable à Moscontin comprimé ?

4 - Tranxène®

On comprend sa présence par le besoin d'un soutien psychologique lorsqu'une personne se sent malade.

PHYSIOPATHOLOGIE DES VOMISSEMENTS



CLASSEMENT DES PRINCIPALES DROGUES ANTI-CANCEREUSES SELON LEUR POUVOIR EMETISANT

Incidence des vomissements

> 90 %

- Cis-Platine
- Dacarbazine **DETIQUE**

60 à 90 %

- Cyclophosphamide
- Actinomycine D
- Procarbazine
- Méthotrexate (à doses élevées)
- Carboplatine

30 à 60 %

- Doxorubixine
- 5 Fluorouracile
- Mitomycine C

< 30 %

- Bléomycine
- VP 16
- Melphalan
- Vincristine

ERRATA :

p 66 du poly et p 80 de la renée se contredisent au sujet de l'asthme à dyspnée continue : faire confiance au poly.

p 101 : CYTOTEK[®] liste 1.



RONEO IV
PHARMACOLOGIE - Mme CHAMBA

SEANCE DE REVISION
Du 15/12/94

Correction des rubriques "Testez vos connaissances"

Page 18

A - POINTS IMPORTANTS DE L'ENONCÉ

- HTA
- Douleurs inflammatoires
→ perte de poids
- VS = 90 mm donc inflammation confirmée

1 - **NB.** : Les examens complémentaires (à ceux déjà énoncés) ne sont nécessaires que dans le cadre de corticothérapie en cure longue (c'est-à-dire plus de 15 jours).

- Bilan général clinique :
 - taille
 - poids
 - PA
 - examen oculaire (risque de cataracte)
- biologique
 - lipidique
 - glucidique
 - ionogramme

- IDR et radio pulmonaire
(souvent certains médecins font systématiquement un rappel BCG).

- Radio du rachis lombaire (de profil)

Retenir que les glucocorticoïdes ont une action néfaste sur tous les métabolismes. (dont le phosphocalcique).

2 - Traitement de préférence par voie orale

Prise le matin à 8 h ou fractionnée en 2/3 matin et 1/3 soir, *ni la dose est importante*
= c'est le concept de chronothérapie qui évite une freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Dans cette pathologie on envisage une cure longue donc: on exclut les dérivés fluorés ("en thasone" et triamcinolone); le plus souvent on retrouve prednisone CORTANCYL® ou méthyprednisolone MEDROL®.

On se place à une dose initiale forte puis on diminue progressivement les doses.



Rappel : la voie injectable reste une voie d'urgence.

On injecte en bolus, jusqu'à 1 g, de la méthylprednisolone. Ici elle ne se justifie pas.

Doses : Forte : 1 mg/kg/j
Moyenne : 0,5 mg/kg/j
Faible : 0,1 mg/kg/j

Petit conseil de preneur: sachez les doses usuelles et maximales!

N.B. : Règle générale à garder en mémoire :

Toute personne âgée est suspectée insuffisante rénale et hépatique : on devrait ^{donc} diminuer ^{toujours} les doses (malheureusement ce n'est pas toujours appliqué).

Ainsi, on a une personne de 70 ans : on commencera par une dose de 0,7 - 0,8 mg/kg/j = Forte donc que l'on fractionnera en 2/3 - 1/3.

Rappel : "Conseils de traitement" : Pas d'arrêt brutal sous peine d'insuffisance surrénalienne (désastreuse dans le cas d'une personne âgée).

MODURETIC® : association de diurétiques

Or, un des risques de la corticothérapie est l'HTA par rétention hydrosodée (on pouvait prévoir le 5)

Remarque : Ce risque est plus important avec prednisone qu'avec méthylprednisolone.

3 - La surveillance de l'efficacité doit se faire sur les signes cliniques : diminution de douleurs, reprise d'une validité d'autrefois diminuée par la maladie.
De plus, on pourra diminuer la corticothérapie quand la VS sera repassée en-dessous de 20 mm

4 - Le suivi de la tolérance se fait par contrôles des mêmes bilans qu'à l'instauration du traitement.

N.B. : une bonne efficacité n'assure pas forcément une bonne tolérance de traitement.

Ex. : la glycémie peut augmenter : dans ce cas traiter cette hyperglycémie, mais en aucun cas arrêter les glucocorticoïdes car leur indication est toujours valable.

Ex. : Surveiller le ionogramme : on peut observer une variation de la kaliémie très préjudiciable sur le plan cardio-vasculaire.

5 - Augmentation significative de PA

Tout d'abord vérifier que le régime sans sel (obligatoire) est bien observé. Si les signes sont suffisamment diminués, on diminue la corticothérapie. Si on ne peut diminuer les glucocorticoïdes on envisage une prise en charge autre de l'HTA :- augmenter les doses β^-
- changer d'anti-HTA

B - Cet exemple est le résultat d'une thèse rédigée après recueil de tous les dossiers médicaux de la personne atteinte : la pauvre en comptait 62 : comprenez 62 cures de glucocorticoïdes dans toute sa vie !

C'est un cas de PR précoce (27 ans). La précocité est ici d'autant plus grave qu'on ne peut pas guérir ces malades.



- **FELDENE®** : la personne est sous FELDENE en continu et lors de la poussée inflammatoire on peut, exceptionnellement, trouver l'association AINS - AIS.
Cet AINS est donné le soir car on a noté une action bénéfique sur les problèmes de "déroutillages matinaux" (par nuit le soir)
- **CORTANCYL® AIS** :
 - on peut s'étonner de la faible dose : 3 mg c'est très peu pour une phase d'attaque.
 - de plus le fractionnement Matin et Midi n'est pas justifié puisque la dose est faible.
- **CACIT® 1000** et **STEROGYL®** : Ici la dose ne peut pas occasionner de troubles réels du métabolisme phosphocalcique. La présence de Ca^{2+} et Vit D est donc sûrement due à des problèmes d'ostéoporose liés tout simplement à l'âge (à "ménopause + 10 ans" les risques sont importants) ou bien aux répercussions d'une cure de glucocorticoïdes antérieure.
- **IDARAC®** : floctafénine - Antalgique
- **ANAFRANIL®** : Antidépresseur

N.B. : A propos des antidépresseurs que l'on revoit au second semestre, on commence toujours par une dose faible puis augmentation puis rediminution progressive jusqu'à l'arrêt. (En général on va de 25 en 25 mg). Donc, ici soit on se trouve en tout début, soit en "toute fin" de traitement antidépresseur.

Le fait de prescrire des antidépresseurs est justifié par la nature incurable de la maladie. Même remarque pour TEMESTA® : savoir que l'on fait une PR occasionne angoisses et troubles du sommeil.

C - Pour la PR, deux possibilités thérapeutiques :

- anti-inflammatoires habituels
- anti-inflammatoires d'action lente

Tant que la PR n'est pas confirmée par une sérologie positive on ne donne pas d'anti-inflammatoires d'action lente.

1 - 1ère intention

- antalgiques
- anti-inflammatoires

N.B. : HTA donc contre-indication absolue aux pyrazolés.

Exemple : on peut donner : BRUFEN® - PROFENID®
FELDENE® (avantage : 1/jour)

2 - A cet âge il faut essayer de retarder l'évolution

⇒ traitement par ALLOCHRYSSINE® (sels d'or)
injection IM hebdomadaire

Traitement d'attaque

| | | |
|---|----------------|--------------------------|
| { | S ₁ | 25 mg |
| | S ₂ | 50 mg |
| | ↓ | |
| | S _x | 10 cg (dose à atteindre) |



Traitement d'entretien : selon que le malade supporte bien ou non la dose finale: 10 à 15 cg, on reste ou non à cette même dose.

N.B. : Il y aura toujours un délai de 2 à 3 mois avant l'amélioration des signes donc on aura des AINS associés pour leur effet antalgique.

- Surveillance hématologique, rénale et oculaire (risque de dépôts d'or = chrysiases).
- La contre-indication aux pyrazolés (HTA) est soulignée par le fait que la toxicité hématologique est augmentée par association aux sels d'or.

Page 33

Retenir que le principal agent de réactions allergiques cutanées est la noramidopyrine. (Dans 0,8 à 1 % des cas).

C'est un antalgique très efficace que certaines personnes affectionnent et utilisent contre leurs migraines de façon très régulière, mais cela ne les protège pas pour autant de l'accident allergique :

- bénin : réaction cutanée
- gravissime : agranulocytose

Remarque : dans les spécialités où elle sera le seul PA noramidopyrine sera appelée métamisol dans les associations avec antispasmodiques elle sera obligatoirement mentionnée.

1 - NOVALGINE® noramidopyrine
BARALGINE® ; COMPRAGYL® : association codéinée faible dose

Remarque à propos de la codéine : à moins de 20 mg on est à dose exonérée → vente libre
à plus de 20 mg → liste I

Réflexe de bon pharmacien

Une personne qui vient à l'officine se plaindre de maux de gorge et fièvre alors qu'elle vous a acheté 3 jours avant de la noramidopyrine doit immédiatement vous faire penser à l'agranulocytose, car ces deux signes en sont les indicateurs.
(la mortalité par agranulocytose s'élève à 10-20 %).

2 - Toxicité hépatique typique du surdosage en paracétamol

origine : - forte dose en une fois
ou - dose thérapeutique sur 2 ans
→ le système de détoxication par le glutathion est dépassé il y a accumulation du dérivé toxique.

Phases : → nausées, troubles digestifs
→ ictère, augmentation des transaminases

Traitement : N acétylcystéine MUCOMYST®

N.B. : • Avec 16 comprimés/boîte on atteint la limite maximale de 8 g de paracétamol au delà de laquelle il y a un risque toxique.
• Cela dit, certaines personnes (alcooliques, cirrhotiques) présentent une sensibilité supérieure = effets toxiques à moins de 8 g.



B - Traumatisme → la thérapeutique est anti-inflammatoire : pendant 7 à 10 jours :

- effet antalgique d'emblée
- effet anti-inflammatoire avec délai

On associe des antalgiques → bien penser aux horaires fixes pour prévenir la douleur.

PROFENID® : prise au milieu du repas de préférence (même si ça n'évite pas l'agression de la muqueuse)

EFFERALGAN CODEINE® : association paracétamol-codéine : potentialise les effets antalgiques

MAALOX® antiacide : remarquer la mauvaise prescription : "après les repas"
et rectifier par 1 heure après les repas"

Page 43

B - Il est important de différencier :

- microangiopathie
 - rénale
 - rétinienne
 - tout "petit vaisseau" = plus grave
- macroangiopathie : considérée comme moins grave

En premier lieu il faut essayer un régime : à priori cela est efficace (perte 2 kg) et dans la majorité des cas la normalisation du poids entraîne celle de la glycémie. Ici (50 ans) l'objectif est une stabilisation à 1,2 - 1,3 g/l (≠ enfant; moins ^{de} 1 g/l).

Si jamais le régime au bout de 6 mois-1 an échoue on envisage une thérapie.

- Ici Metformine est contre-indiquée par la macroangiopathie
- Sulfamides hypoglycémiques sont possibles à condition qu'il n'y ait pas d'insuffisance rénale
- Enfin, insulinothérapie soit :
 - 1 injection^{longue}
 - 2 injections^{intermédiaires}

La séance s'arrête sur cet exemple, faute de temps pour aller plus loin.

*Dernière remarque: des erreurs d'orthographe ont pu se glisser
au niveau des noms de spécialités
merci de vous reporter au poly ou au
Remomed en cas de doute.*

Bonnes révisions -