



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

1

RONEO IV du 01/02/95 - 16 h - 18 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

Le principal est contenu dans le poly dont le contenu n'a toujours pas été transmis à l'Amicale. Il contient tout ce qu'il faut savoir, le cours est un complément.

Le cours inclus aussi des ED (il risque donc d'avoir une augmentation du volume horaire).

L'examen sera constitué :- d'un oral sans préparation, au mois de Juin (\approx 12 mn par personne).
Le prof nous donne un intervalle dans lequel se trouve notre note.

Présentation du sommaire du poly.

INTRODUCTION AUX PSYCHOTROPES

A - CLASSIFICATION

I - DEFINITION

(Lecture du poly)

II - CLASSIFICATION DE DELAY ET DENIKER MODIFIEE PAR LOO

1 - Principe

* Classification : repose sur la notion de tonus psychique qui comporte 2 composants :

- vigilance
- humeur

* On distingue :
les psycholeptiques
les psycho-analeptiques
les psychodysleptiques
les psycho-isoletptiques

2 - Psycholeptiques

3 - Psychoanaleptiques



G A S P A

4 - Psychodysléptiques

- 3 groupes :
- *les hallucinogènes* : mescaline, psilocybine, LSD
 - *les enivrants* : éthanol, éther
 - *les stupéfiants* : morphine, héroïne, cocaïne, cannabinoïde

5 - Psycho-isolectiques ou normothymiques

- Régulateurs de l'humeur
- Il s'agit de : sels de Lithium
carbamazépine TEGRETOL® (psychose maniaco-dépressive)

B - METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDES DES PSYCHOTROPES

- 3 groupes : méthodes comportementales
méthodes neurochimiques (très développées)
méthodes électrophysiologiques

- Ces méthodes sont décrites en TP de 4e année.

C - CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES EN EUROPE (1992)

- Doses journalières par 1 000 habitants.
- Très gros écart entre la France et ses voisins (surtout dû aux anxiolytiques) : 3 fois plus.



LES HYPNOTIQUES

A - SOMMEIL ET SES TROUBLES

I - ETATS DE VIGILANCE CHEZ L'HOMME

1 - Enregistrement polygraphique

- * On enregistre : l'activité corticale (EEG)
le tonus musculaire au niveau du menton
les mouvements oculaires
- * On obtient ainsi un EEG, un EMG et un EOG.

2 - Description polygraphique des 3 états de vigilance

- * Eveil
- * Sommeil lent (stades 3 et 4 sont les plus reposants)
- * Sommeil paradoxal (encore plus profond mais EEG comparable à celui de l'éveil).

3 - Aspects non polygraphiques des états de vigilance

Erection (chez le nouveau-né et le vieillard) indépendante du contenu du rêve. Le sommeil paradoxal permettrait de maintenir les fonctions indispensables à la survie de l'espèce.

Sous les paupières du nouveau-né on voit les mouvements oculaires lors du sommeil paradoxal.

4 - Rôle du SP

II - ORGANISATION CIRCADIENNE DES ETATS DE VIGILANCE

1 - Répartition des différents états de sommeil

- . Se fait par cycles ; chacun contient SL puis SP.
- . En noir sur hypnogramme = SP (tonus musculaire nul).
- . Hypnogramme : on note différents réveils (2 h 30 à 3 h par exemple)
- . Différents cycles : jusqu'à 23 h = 1er cycle
on note 5 cycles ici
- . In utéro, le SP dure environ 80 % du temps (20 % chez adulte).

Remarque : il vaut mieux dormir 2 h que pas du tout.



2 - Succession des 3 états



On ne peut pas passer de l'éveil au SP (exception : ceux à qui on prescrit MODIODAL® = la narcolepsie - MODIODAL = cf cours PARIS avec les vitamines...)

III - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES ETATS DE VIGILANCE

1 - En fonction de l'âge

Les personnes âgées : sont réveillées de bonne heure

2 - autres facteurs

IV - MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA REGULATION DES ETATS DE VIGILANCE

V - TROUBLES DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE CHEZ L'ADULTE

1 - Hyposomnies et insomnies

a/ Définition

b/ Classification

- **Les insomnies d'endormissement** : le plus classique
Journée très active, stress, soucis donc problème à s'endormir. Plutôt que de les assommer le soir, il vaut mieux les calmer au cours de la journée : anxiolytique et pas d'hypnotique le soir. (donner de faibles doses).
- **Les insomnies de milieu de nuit** : réveils.
- **Les insomnies de fin de nuit** : être prudent car peut être un déficit métabolique (dépression).

c/ Etiologie

2 - Les hypersomnies

Beaucoup moins graves, cela n'inquiète pas les gens

Narcolepsie : TST = temps de sommeil total



G A S P A

RONEO IV du 03/02/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

B - LES HYPNOTIQUES

I - LES "EX-HYPNOTIQUES"

- Les hypnotiques "naturels" (lignes à barrer sur poly).
- Hypnotiques anciens (bromures : surtout sédatifs)
- Hypnotiques barbituriques :

Sécobarbital (dont Melle PARIS a parlé dans son cours) : retiré depuis 3 ans !!!
Peu de barbituriques commercialisés comme hypnotiques.
On utilise des composés à 1/2 vie longue.

NUIDOR® principe actif : phénobarbital à faible dose + 2 composants naturels dont passiflore. Utilisé comme sédatif (t_{1/2} vie phénobarbital = 100 h ⇒ pas de sevrage). Bon médicament, peu de risque.

- Hypnotiques dérivés de la quinozalone

Les meilleurs et plus puissants hypnotiques
Instaurent un sommeil physiologique : avantage
Souvent dérivés d'usage réel donc retirés du marché

II - LES ANTI H₁

Mise à profit d'un effet indésirable (effet sédatif).

1 - Molécules phénothiaziniques non neuroleptiques

INSOMNYL® = produit conseil -t_{1/2} vie longue ⇒ effet rémanent

2 - Molécules antihistaminiques non phénothiaziniques

DONORMYL® = produit conseil

III - LES BENZODIAZEPINES -(BZD)

1 - Généralités

- . Sédatif, anxiolytique : faible dose
- . Hypnotique, antiépileptique, myorelaxant : forte dose

2 - Classification

On le classe en 3 catégories commercialisées comme hypnotiques

- 1/2 vie courte : HALCION® très intéressant pour insomnie d'endormissement
- 1/2 vie moyenne
- 1/2 vie longue

3 - Caractéristiques pharmacocinétiques

Métabolites à 1/2 vie longue, actifs donc cela augmente la durée d'action.

4 - Propriétés hypnotiques

- . Produits efficaces : font dormir (augmente TST, latence d'endormissement raccourcie) mais sommeil non physiologique = diminue sommeil "réparateur".
- . Efficacité bonne à long terme mais tend à s'atténuer.
- . BZD à 1/2 vie longue : si réveil pendant la nuit = utilisation

5 - Avantages

- . Peu toxiques
- . Anxiolitiques (principal avantage)

Différence entre sédatif, hypnotique (question posée en cours) :

Sédatif : action tranquillisante, diminue la réactivité à l'environnement
état de présommeil
diminue vigilance. Produit qui à plus forte dose fait dormir

Hypnotique : produit sédatif utilisé à plus forte dose que pour avoir un effet sédatif.
utilisé à encore plus forte dose devient anesthésique (NESDONAL)

6 - Inconvénients



G A S P A

RONEO IV du 08/02/95 - 16 h - 18 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

BENZODIAZEPINES (Suite)

6 - Inconvénients : les effets secondaires

Amnésie antérograde : exemple d'un interne réveillé la nuit, après avoir pris des BZD pour dormir, et qui ne se souviendra pas le lendemain d'avoir été réveillé. Se produit aussi après des anesthésies courtes aux BZD.

Effets paradoxaux : détachement du monde, troubles du comportement (comme un PDG qui ferait pipi contre le TGV du lundi matin...)

Diminution des performances : systématique avec toutes les BZD

Rebond d'anxiété : mini syndrome de sevrage. (Etat de manque au réveil pour les produits à demi-vie courte).

Syndrome de sevrage : surtout pour les traitements longs ; syndrome d'autant plus important que les doses étaient fortes.

IV - LES "NOUVEAUX" HYPNOTIQUES

Le moindre risque de dépendance n'est pas encore prouvé. Il faut diminuer la posologie chez les personnes âgées. Ce ne sont pas des BZD mais ces molécules se fixent aux récepteurs des benzodiazépines.

Demi-vie courte, pas de métabolite actif à demi-vie longue.

Le sommeil procuré est proche du sommeil physiologique.

Inconvénient : goût métallique dans la bouche avec IMOVANE®

Le zolpidem a une spécificité au niveau des récepteurs BZD₁.

IV - MOLECULES NON COMMERCIALISEES EN TANT QU'HYPNOPTIQUES

Ce sont des molécules sédatives. Les anxiolytiques et les neuroleptiques ont des propriétés sédatives.

- Clométhiazole : demi vitamine B₁. Un peu tombée en désuétude.
- Antidépresseurs sédatifs : propriétés anti-H₁ donc somnolence.
ex. : SURMONTIL®
- Neuroleptiques : utilisés comme sédatifs à faible dose (anti-H₁).



G A S P A

V - CONCLUSIONS

- Etiologie : vérifier qu'il ne s'agit pas d'une dépression, ou des premiers signes de Parkinson (réveil tôt le matin). On évalue à 20-60 % le nombre de patients d'un cardiologue ou d'un gastro-entérologue qui ne souffrent pas d'une maladie cardiaque ou gastrique réelle mais des signes d'une dépression cachée.

- Diminution des performances : benzodiazépines mises en cause dans les accidents de la route (hypotonie musculaire, somnolence).

LES ANXIOLYTIQUES

Anxiété = réaction physiologique qui devient gênante lorsqu'elle est exagérée, il faut alors la traiter.

A - GENERALITES

I - BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ANXIETE

1 - Définition

Composante normale de la psychologie humaine.

2 - Bases physiopathologiques

Mécanisme pas exactement connu. On soupçonne l'existence de BZD endogènes, d'origine exogène (bactérienne ou alimentaire).

βcarbolines : artéfact dus à l'extraction lors des premières expériences. Elles sont actuellement en phase I. (cf cours de Pharmacie Clinique !) pour l'utilisation thérapeutique.

Endozépines : peptides de 20 à 30 AA dérivés du DBi, agonistes inverses sur le site des BZD : entraînent convulsions, anxiété... Ces molécules seraient sécrétées en excès dans l'anxiété (mais ce n'est pas prouvé).

II - METHODES DE MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE ANXIOLYTIQUE CHEZ L'HOMME

Echelle d'Hamilton : évaluation des différentes maladies psychiatriques dont l'anxiété.

PET = tomographie par émission de positons (souvenir de 3e année...)

III - CLASSIFICATION DES ANXIOLYTIQUES

Surtout les BZD.

B - LES BENZODIAZEPINES

I - PRINCIPALES BZD

La chlórdiazépoxyde n'est plus commercialisée.
Cf MEMOMED.

Retenir soit la DCI soit le nom de spécialité
NORDAZ®, VALIUM®, TEMESTA®, SERIEL®...

Il faut retenir une molécule sur 2, au moins.

Corriger le memomed : lorazépam (TEMESTA®)

II - CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

Résorption - Distribution - Métabolisme - Elimination.

Administration per os. Absorption rapide.

Prémédication : surtout par voie IM.

Métabolisme : le nordazépam est un métabolite commun à beaucoup de BZD.

Il a une demi-vie très longue = 70 heures

Les produits qui ont un métabolite comme le nordazépam et lorazépam ne présentent pas de syndrome de sevrage important.

III - MECANISME D'ACTION

Les BZD favorisent la fixation du GABA sur les récepteurs GABA A : facilitation de la transmission GABA ergique.

Rappel : un antagoniste n'a pas d'activité intrinsèque. Il bloque les récepteurs. Un agoniste inverse provoque l'effet opposé de l'agoniste.

Un antagoniste empêche aussi bien l'action de l'agoniste que celle de l'agoniste inverse.

IV - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

BZD = thymoleptiques : diminuent le tonus psychique.

Evaluation : 40 % des malades ont leur anxiété qui diminue rien que grâce au geste thérapeutique, au fait de savoir qu'on s'occupe d'eux.

V - INDICATIONS

Anxiété chronique (fond anxieux) ou aiguë (attaque de panique)

Etat spastique = contracture importante (dans la sclérose en plaque, par exemple).



G A S P A

RONEO IV du 10/02/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

VI - CONDUITE DU TRAITEMENT

Il faut un début et un arrêt progressif. En effet, à la mise en route du traitement les effets indésirables sont les plus marqués.

Choix du produit : surtout guidée par le demi-vie.

Durée du traitement aux anxiolytiques = 12 semaines maximum.

VII - EFFETS INDESIRABLES

1 - Somnolence et sédation

Les patients s'habituent à vivre dans un état de sédation, comme dans du coton d'où impression de bien être psychique qui entre en cause dans le phénomène de dépendance.

2 - Syndrome de sevrage

Témoin de la pharmacodépendance. N'apparaît en général que pour des traitements prolongés, à doses assez élevées.

Dépendance psychique (envie d'en prendre) et physique (rebond d'anxiété et manifestations périphériques).

3 - Hypotonie musculaire

4 - Effets psychiques

Si prise de BZD à 22 heures, amnésie antérograde à partir de minuit, concernant les événements se produisant au moment du pic plasmiqum et pendant l'élimination du produit. Pendant ce temps, l'individu a un comportement normal mais automatique, dont il ne se souviendra pas le lendemain.

Réactions paradoxales, troubles du comportement : surtout le matin pendant la période de mini-sevrage au réveil.

Troubles de l'humeur, déshinhibition pareille à celle produite par l'alcool.

5 - Effets divers



G A S P A

VIII - CONTRE-INDICATIONS - PRECAUTIONS D'EMPLOI

1 - Contre-indications

2 - Contre indications relatives

Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque chez la femme enceinte, les âges extrêmes, les déprimés.

- pas tératogènes mais il vaut quand même mieux éviter.
Attention au passage de la barrière placentaire et dans le lait.
- chez les déprimés, il y a risque de masquer les symptômes de dépression.
Par contre on associe souvent des anxiolytiques à un traitement antidépresseur.

IX - INTOXICATION

Les BZD sont très peu toxiques. Séjours neurologiques qui peuvent aller jusqu'au coma (mais celui-ci est réversible). Danger surtout dû à la diminution de la vigilance et à l'hypotonie.

Dans les tentatives de suicide, on ne meurt pas à cause des BZD mais à cause des produits associés : Anafranil®, barbituriques... ou des accidents dus à la somnolence.

X - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES

C - CARBAMATES ET COMPOSES ASSIMILES

Tombés en désuétude.

Le méprobamate entraîne une grande pharmacodépendance. Tétrabamate contre les tremblements d'alcooliques.

Risque de dépendance et toxicité plus élevés que pour les BZD.

Risque tératogène très probable.



RONEO IV du 15/02/95
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

D - AUTRES COMPOSES

- * Ethanol : drogue dure mais licite
Agit sur le même complexe récepteur que les BZD
Sevrage difficile, à contrôler
- * ATARAX® : action favorable chez tous les allergiques (anti H₁)
- * ANANXIL® : ⇒ hépatotoxicité donc retiré
- * BUSPAR® : 5 HT_{1A} agoniste
mise au repos des neurones 5 HT ergiques
mécanisme d'action indépendant du GABA
inconvenient : très cher
délai d'action plus long que celui des BZD
- * STRESAM® : action agoniste sur le canal chlore
- ADTC : ANAFRANIL par exemple
- Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : PROZAC® pour les TOC (troubles obsessionnels compulsifs)
- Les neuroleptiques : en 2e intention
- Les β bloqueurs : manifestations somatiques telles que : la tachycardie, la montée tensionnelle, les tremblements.

CONCLUSION

LES NEUROLEPTIQUES

Ce sont toujours des psycholeptiques.

A - GENERALITES

I - BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

1 - La schizophrénie

- Maladie très polymorphe : symptômes négatifs et positifs (.productifs)
- Traitement prolongé nécessaire : DOGMATIL très prescrit.

2 - Anomalies morpho-fonctionnelles (Chapitre nouveau cette année)

La PET permet de visualiser les altérations métaboliques.

3 - Schizophrénie et neurones dopaminergiques centraux

a/ Arguments pharmacologiques

- Toutes les substances augmentent la sécrétion de dopamine, exacerbent la symptomatologie. L'apomorphine est contre-indiquée en cas de schizophrénie.
- Le premier neuroleptique = réserpine (diminue la transmission dopaminergique)

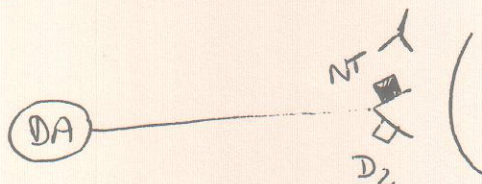
b/ Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

4 - Schizophrénie et autres systèmes

AUTOREGULATION



HETERO REGULATION

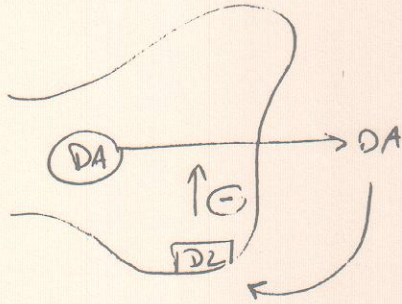




II - METHODES DE MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE NEUROLEPTIQUE CHEZ L'HOMME

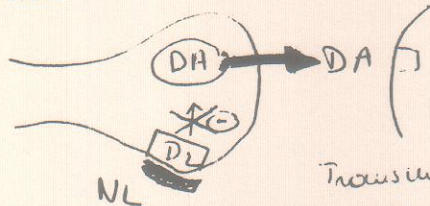
III - CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES

En réponse à une question posée en cours :



Le récepteur D₂ permet une autorégulation de la sécrétion de DA : il est stimulé par une forte concentration de DA dans la fente synaptique. Il y a freinage par autorécepteur.

TERMINAISON SYNAPTIQUE



Traitement D₂ antagoniste : augmentation de libération de DA (traitement déficitaire) et la transmission dopaminergique. Cependant cette dopamine est inactive pour les fortes doses de D₂ antagoniste chez le parkinsonien = le neuroleptique bloque aussi le récepteur

- Initialement classés en fonction de 2 propriétés : "sédatifs" (NOZINAN) et "incisifs" (anti-schizophréniques)

- Maintenant classés en 3 catégories :
- sédatif
- antiproductif
- antidéficitaire

Les sédatifs à forte dose (et tous les neuroleptiques) sont antiproductifs
à faible dose ils sont antidéficitaires (MODITEN)

Cf fig 1 - p.27

Page 23 du poly

Sédatifs : phénothiazine
ils ont des effets végétatifs marqués

Déshinibiteurs : pas d'effets végétatifs
syndrome pseudoparkinsonien

Retenir : PIPORTIL (ou sa DCI)
MAJEPTIL
NEULEPTIL

(1 sur les trois sédatifs)

Dans le N.B. en fin de page, en retenir quelques uns de préférence.



G A S P A

- Les autres familles, retenir : (DCI ou nom de spécialité) : p. 24

DOGMATIL
HALDOL
ORAP

(1 sur les 4 sédatifs)

Tableau n° 2 p. 24, retenir : produit retard

MODITEN (forme déficitaire chronique : utilisation)
PIPORTIL L4
SEMAP : comprimés (seul neuroleptique absorbé per os)
HALDOL
CLOPIXOL (plus récent)

B - PHARMACOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES

I - CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

Ne pas apprendre

II - MECANISME D'ACTION

1 - Mécanisme proprement dit

- **Faible dose**

Les neuroleptiques bloqueraient uniquement / une augmentation de la synthèse de la libération et de la transmission.

- **Forte dose**

2 - Action des neuroleptiques sur les différentes voies dopaminergiques

- **Système nigro-striatal**

* effets indésirables : type parkinsonien bien que la synthèse ne soit pas mauvaise ; c'est l'action sur les récepteurs qui fonctionnent mal.

galactorrhées = la dopamine freine la sécrétion de prolactine. Sous neuroleptiques, les neuroleptiques lèvent le frein donc il y a sécrétion de prolactine. Sous PARLODEL, les femmes ont un "retour de fécondité" alors que celles-ci étaient stériles.

* prescription d'anticholinergique : LEPTICUR (cure les effets neuroleptiques des antiparkinsoniens).

- **Système mésocortico-limbique**

Action physiologique

- **Système tubéro-infundibulaire**



G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 17
69007 LYON
Tel: 78 58 71 72
Fax: 78 58 60 00

3 - Action des neuroleptiques sur les systèmes non dopaminergiques

Les neuroleptiques ont une faible action β bloqueur. Ils sont anticholinergiques (comme les antidépresseurs, ce qui provoque : sécheresse de la bouche, troubles d'accommodation, constipation) et antihistaminiques. *Les actions anticholinergiques sont plutôt invalidantes.*

III - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES NEUROLEPTIQUES CHEZ L'HOMME

1 - Propriétés recherchées (cf tableau n° 5)

- *Effet sédatif*



G A S P A

RONEO IV du 01/03/95
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

6 - Effets indésirables moindres des nouveaux neuroleptiques

- Clozapine : problème d'agranulocytose
C'est le ligand qui a le plus d'affinité pour le récepteur D₄.

VI - CONTRE-INDICATIONS

Découlent directement du mode d'action des neuroleptiques : blocage dopaminergique entraînant un pseudo-parkinson donc contre-indication majeure : la maladie de Parkinson.

Glaucome à angle fermé : contre-indication classique des anticholinergiques.

Neuroleptiques sédatifs : hypotension orthostatique et troubles confusionnels (à rajouter, p. 31, ligne 16).

Syndrome malin : on peut utiliser MOTILIUM [®] dompéridone.

VII - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le lithium est déconseillé en association avec les neuroleptiques : problème pour traiter les maniaco-dépressifs (traitement de fond au lithium et accès maniaques traités avec des neuroleptiques) : on évitera l'association avec chlorpromazine, halopéridol, thiosidazine, fluphénazine.

- Sultopride : les ADTC ont une toxicité cardiaque. Dans les médicaments donnant une torsade de pointe, retenir Amiodarone et Bépridil.

Conclusion

Neuroleptiques : traitement de base de la schizophrénie



GASPA

LES PSYCHOSTIMULANTS

A - GENERALITES

Psychoanaleptiques : augmentent la vigilance ou l'humeur

↓ ↓
nooanaleptiques thymoanaleptiques

B - AMPHETAMINES ET AMPHETAMINIQUES

Amphétamine et méthamphétamine ne sont plus commercialisées.
MDMA ("ecstasy") : destruction des neurones sérotoninergiques

I - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

+ Effets recherchés : toutes les activités sont transitoires.

II - MECANISME D'ACTION

Propriétés MAO uniquement en forte dose.
Augmente la libération des catécholamines aux niveaux central et périphérique.

III - CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Métabolisme lent. Elimination en fonction de l'ionisation ; augmentée quand on acidifie les urines.

IV INDICATIONS

Molécules toxicomanogènes. Le seul produit actuellement commercialisé est l'ORDINATOR^(P) pour l'indication majeure : asthénie.

Syndrome hyperkinétique de l'enfant : MINIMAL/BRAIN DYSFUNCTION. (Minimal Brain Dysfunction)
L'enfant a une intelligence normale mais ne peut pas fixer son attention.

On utilise le méthylphénidate RITALIN®. Le fait de donner des amphétamines pour ce syndrome est surprenant mais c'est efficace, sans qu'on sache comment.

V - EFFETS INDESIRABLES

En cas de traitement prolongé : stéréotypie (mouvements répétés des doigts ou des jambes, grattage...).

- Hémorragies : comme la cocaïne, qui peut être plus ou moins considérée comme amphétaminique puisque bloque la recapture des catécholamines.

Toxicité cardio-vasculaire.



G A S P A

VI - INTERACTIONS

Les hyperthermies sont fréquentes. Toxicité de groupe. (Tests sur animaux : les souris ensemble meurent de chaud sous amphétamines).

VII - CONTRE INDICATIONS

- Hypothyroïdie : sensibilisation du myocarde aux CA par les hormones thyroïdiennes. Risque d'hypertension.
↳ CATECHOLAMINES.
- Schizophrénie : risque d'augmenter les symptômes.

ANOREXIGENES

Produits d'appoint dans les régimes mais ce n'est pas anodin car ce sont des amphétamines déguisées : problèmes d'endormissement, d'irritabilité.

De plus effets transitoires donc le poids perdu est repris à l'arrêt du traitement.

PONDERAL[®] et ISOMERIDE[®] ne sont pas des amphétamines au point de vue effet clinique et mécanisme d'action. Pas d'effet psychostimulant, pas de tachycardie.

C - AUTRES PSYCHOSTIMULANTS

(Dans le poly, c'est écrit **D/** mais c'est une erreur...)

- Adrafinil : contre les troubles de la sénescence.

- Quand on prend de la vitamine C à forte dose, il faut beaucoup boire (de l'eau !) pour éviter les calculs rénaux.

Retenir ARCALION[®] sulbutiamine.



LES ANTIDEPRESSEURS

Chapitre très important.

Les antidépresseurs sont un traitement symptomatique : on ne traite pas la cause mais on masque les symptômes. Il ne faut pas arrêter un traitement en cours car les récurrences sont difficiles à soigner. Les récurrences sont d'autant plus fréquentes que l'arrêt du traitement est précoce.

Maintenant, on prescrit les antidépresseurs sur de longues périodes (au moins 1 an).

Douleur morale = tristesse.

A - GENERALITES

I - DEPRESSION

- + Endogènes : pas de cause apparente. Risque suicidaire majeur.
- + Psychogènes : réactionnelles. Liées à une cause décelable.
- + Somatiques : liés à une maladie organique ou à des médicaments. (Ex. : β bloqueurs) = cause iatrogène.

II - PHYSIOPATHOLOGIE

Données monoaminergiques : déficit.

Les antidépresseurs ont tous des propriétés d'inhibiteurs de la recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline) donc augmentent la concentration synaptique.

B - IMIPRAMINIQUES ET APPARENTES

I - PHARMACOLOGIE

Tricycliques, administration per os.

Molécules à forte concentration tissulaire, d'où le risque de toxicité cardiaque.

Effet de premier passage variable selon les molécules.

Amine III : chlorimipramine (5-HT)

II : désimipramine (NA)

} inhibition de la recapture

Élimination : métabolites inactifs



II - MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES

TOFRANIL (imipramine) inhibe la recapture de 5 HT et de NA.

Action sur récepteurs M_1 responsable des effets indésirables atropiniques (sécheresse de la bouche...).

Action psychotonique : propriétés désinhibitrices -

Tableau p. 41 : trois catégories selon l'action.

Retenir : PERTOFRAN : désipramine (desméthylimipramine)

ANAFRANIL

TOFRANIL

CLEDIAL (molécule lyonnaise..)

LAROXIL

SURMONTIL

Ne pas retenir les molécules situées dans les remarques en cas de page, sauf le CLEDIAL



G A S P A

RONEO IV du 03/03/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

III - INDICATIONS

1 - Psychiatriques (neurologiques)

- ANAFRANIL : utilisé dans névroses obsessionnelles (cf VIDAL 95)
- Les anxiolytiques en dehors de XANAX ne sont pas utiles dans les attaques de panique, on utilise les imipraminiques dont ANAFRANIL.
- Agoraphobie : peur des grands espaces (ne peut traverser une place, un pont vide sans autre personne présente).

2 - Non psychiatriques

Mais plutôt rares.

- Amputation : repousse nerveuse des fibres sectionnées donne des paquets nerveux ce qui est très douloureux.
- Enurésie : "pipi au lit". Utilisé pour ses propriétés anticholinergiques (rétention urinaire) mais de moins en moins utilisé chez les enfants.
- Narcolepsie avant l'arrivée de MODIADAL car supprime ou diminue le sommeil paradoxal.

IV - CONDUITE DU TRAITEMENT

- Fonction de la gravité de la dépression
- Forme injectable pour traitement d'attaque.
- Imipraminiques : toxicité cardiaque importante → ECG indispensable
- 4e point : pour ANAFRANIL un des problèmes est l'hypotension qui s'ajoute à celle de la dépression → surveiller la tension
- Mise en place progressive
- ANAFRANIL 75 pour dépression : 2 comprimés/jour bien que psychotonique, prise conseillée à 18 h contrairement à SURVECTOR.
- Capital : surveiller les TS (tentative de suicide)
- On fait peu de dosages pour surveiller le taux plasmatique
- Pour corriger sécheresse de la bouche : SULFARLEM
troubles tensionnels : HEPT-A-MYL

PAS DE SEVRAGE A L'ARRET DU TRAITEMENT



V - EFFETS INDESIRABLES

Ils sont nombreux, c'est l'inconvénient majeur de ces antidépresseurs.
Risque de suicide : levée des inhibitions avant amélioration de l'état dépressif.

2 - Liés aux effets centraux

Dus aux propriétés pharmacologiques du produit

- ADTC abaissent le seuil épileptogène surtout si on ajoute de l'alcool.
- Prise de poids rencontrée avec beaucoup de psychotropes
- SURVECTOR considéré comme psychostimulant
- Risque confusionnel : exemple de personne âgée qui voyait passer des chiens dans sa chambre!!

3 - Liés aux effets périphériques

- Blocage des RM_1 → anticholinergique gênant le suivi du traitement. Ils sont à l'origine de l'abandon du traitement.

VI - PRECAUTIONS D'EMPLOI - CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications découlent des effets indésirables (ADTC augmentent la toxicité cardiaque).

2 - Précaution

Insuffisance rénale car il y a augmentation de toxicité
Grossesse : risque de malformations le 42e jour

VII - INTOXICATION

- L'intoxication aux imipraminiques est de loin la plus inquiétante : toxicités cellulaire, tissulaire.
- Index thérapeutique faible : mais multiplie les doses par 3 ou 4 (plus de 50 pour les BZD).
- Atropiniques, neurologiques, cardio-vasculaires, troubles cardiaques : mots clefs.

VIII - INTERACTIONS MAJEURES

1 - Contre-indications

[Propriétés thérapeutiques du CANNABIS : antiémétique pour les ^{KCS (cannabinoïdes)} (tétrahydrocannabinol) de plus faible toxicité. Question posée en cours !!!]

Contre-indication type : association avec IMAO non sélectifs, cf paragraphe C. I.
(MARSILID®, NIAMIDE®)

2 - Associations déconseillées

Clonidine : perte de l'activité antihypertensive

C - LES IMAO

I - MOLECULES ACTUELLES ET FUTURES



G A S P A

RONEO IV du 08/03/95 - 16 h - 18 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

C - LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE OXYDASE (IMAO)

C'est l'autre grande classe des "vieux" antidépresseurs.

I - MOLECULES ACTUELLES ET FUTURES

- Non sélectifs : ils ont mauvaise presse, notamment en raison des interactions médicamenteuses mais ils sont très actifs et ont peu d'effets indésirables.
- IMAO A, sélectifs et réversibles : toloxatone, qui est un produit moins actif et moins efficace. Le moclobénide et le brofaromine, les plus récents, sont plus efficaces.

II - MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES

1 - Mécanisme d'action

On cherche à inhiber la MAO A, responsable de la dégradation de la NA et de la sérotonine.
On recherche des molécules sélectives.

2 - Propriétés thérapeutiques

Antidépresseurs qui ne sont pas sédatifs du tout.

IV - INDICATIONS

- Prescription en deuxième intention, ou en cas de glaucome fermé ou d'adénome prostatique (contre-indications des imipraminiques).
- Le moclobémide présente beaucoup d'avantage. Mécanisme triaminergique (dopamine, noradrénaline, sérotonine).

Page 46 : Tableau n° 1 - Il manque le moclobémide (MOCLAMINE) pas encore sorti en 1993.



V - CONDUITE DU TRAITEMENT PAR IMAO NON SELECTIFS

- Voie orale uniquement.
- Délai d'action long (10 à 15 jours), comme tous les AD.
- Anesthésiques locaux souvent administrés avec un vasoconstricteur pour éviter la diffusion de l'anesthésie. Les IMAO risquent de provoquer une vasoconstriction accrue d'où des problèmes de tension.
- Règles diététiques : "Cheese syndrom" → troubles vasomoteurs
- Toxicité hépatique possible d'où le bilan réalisé avant la prescription
- Efficacité : environ 60 % (inférieure à celle de ADTC)

VI - EFFETS INDESIRABLES DES IMAO NON SELECTIFS

- Troubles tensionnels

Avec certains médicaments on donne des correcteurs comme l'heptaminol.
Mais c'est interdit avec les IMAO car l'heptaminol provoque une libération de noradrénaline qui ne sera pas dégradée puisqu'il y a traitement par IMAO. On aurait alors un risque de crise hypertensive. Donc, la seule solution est de diminuer les posologies.

Hypotension : action centrale de la NA

Hypertension : action périphérique de la NA

- Effets centraux

Virage maniaque = inversion d'humeur ; on passe de la dépression à l'état maniaque.

- Troubles neurologiques

Comme isoniazide.

VII - PRECAUTIONS D'EMPLOI, CONTRE-INDICATIONS

1 - Contre-indications

- phéochromocytome = tumeur sécrétant des CA donc hypertension.

2 - Précautions d'emploi

- Terrain athéromateux : risque d'angor augmenté.
- Grossesse : risque tératogène ? (hypertension gravidique)

VIII - INTOXICATIONS

Remplissage vasculaire : perfusion de soluté en gros volume (style DESTAN).

Ce sont de grosses molécules entraînant une rétention d'eau.

Collapsus : arrêt circulatoire. En général on donne alors des sympathomimétiques... mais ce n'est pas possible avec les IMAO ! Donc, on a recours à des techniques à part (corticoïdes : hémisuccinate d'hydrocortisone), chlorpromazine : faible action α bloquante.



IX - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES

1 - Contre-indications

- Amphétamines et dérivés augmentent la libération des amines
- Heptaminol : augmente la libération de NA

2 - Associations déconseillées

Remarque : On peut commencer un traitement IMAO après un traitement imipraminique si on respecte un écart de 3 jours au moins. Par contre, il faut attendre plus longtemps pour commencer un traitement APRES avoir pris des IMAO.

Syndrome sérotoninergique : nouveauté du VIDAL 1995 (obviés interactions) -
Dû à l'association d'IMAO avec des SSRI (p. 49) = inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine. (Sérotonine sélective reuptake inhibitor). (Style PROZAC = 64 % du marché des antidépresseurs). Se manifeste par des troubles psychiques (agitation, hypomanie), moteurs (myoclonie), végétatifs (système nerveux autonome = hypotension, tachycardie) et de diarrhées.

Trois de ces quatre types de symptômes suffisent à considérer que ce patient souffre du syndrome sérotoninergique.

IMAO sélectifs A : contre-indications avec dextrométhrophane
déconseillés avec MOCLAMINE

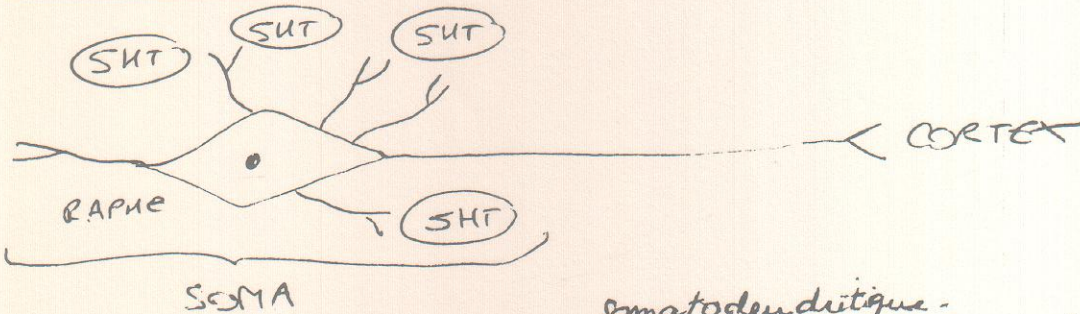
D - LES ANTIDEPRESSEURS NON IMIPRAMINIQUES NON IMAO

I - CARACTERISTIQUES GENERALES

Effets indésirables plus faibles, mais AD moins régulièrement efficaces en cas de dépression sévère. (Ex. : SURVECTOR).

II - LES SSRI = Sérotonine sélective reuptake inhibitor.

AIGÜ =



En aiguë, augmentation de 5 HT au niveau normale au niveau synaptique (CORTEX) - Concentration en 5HT



En chronique, la 5 HT augmente au niveau cortical. (Délai : 10 à 15 jours)



G A S P A

- UPSTENE a été retiré de la vente à cause du risque d'agranulocytose.
- ZIMELIDINE non commercialisée en FRANCE car il y a eu des cas de syndrome de GUILLAIN-BARRÉ = syndrome immunologique qui peut mener à une tétraplégie lentement réversible. (ZIMELIDINE)
- Le PROZAC n'entraîne pas de risque de suicide supérieur aux autres antidépresseurs. Utilisé en déviation pour les régimes. "Pilule du Bonheur".
- SSRI : association déconseillée avec l'alcool.
Contre indications avec les IMAO non sélectifs (et déconseillé avec IMAO A) et les IMAO sélectifs B.

III - LES AUTRES AD "NON IMIPRAMINIQUES, NON IMAO" (

En retenir au moins 3)

- SURVECTOR : pharmacodépendance
- CLEDIAL : pas de pharmacodépendance
- ATHMIL : avantage de l'effet sédatif *ATHMIL*
- CONFLICTAN : n° 3 des ventes d'AD en FRANCE
- VIVALAN : psychostimulant

CONCLUSION : Les AD ne sont pas le seul traitement des dépressions.
La sismothérapie est efficace et de plus l'action est rapide.

- néfazodone SERZONE

Amélioration de la tolérance. 20 % de dépressions résistantes
5 HT 1A antagoniste : Pindolol β bloqueur



RONEO IV du 10/03/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

LES NORMOTHYMIQUES

= psychoisoleptiques.

A - GENERALITES

I - RAPPEL SUR LA PMD

Maladie à composante génétique, se manifestant par une alternance de crises d'accès maniaques et d'accès dépressifs. Forme unie ou dipolaire.
Lithium et carbamazépine en prévention.

B - PHARMACOLOGIE DES SELS DE LITHIUM.

I - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

La modification de cycles nyctéméraux n'est pas responsable de l'action mais peut servir. Le lithium a un effet préventif :

Schéma 753 DG = diacylglycérol
▼ = neurotransmetteur
IP₃ = second message intracellulaire

Le lithium agirait sur la production d'IP₃ en la diminuant. (Diminution de INOSITOL et blocage de la dégradation de IP₂ et IP₁ = le lithium empêche la régénérescence de l'isonitol, donc la production d'IP₃).

II - CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

4 - Elimination

Mécanisme analogue à celui du SODIUM pour la REABSORPTION donc si on a un manque de sodium il y a augmentation de la réabsorption en lithium d'où risque de surdosage. (Point important).



III - INDICATIONS

Traitement chronique préventif.
Diminution sensible ~~des~~ accès mélancoliques.
On essaie aussi le lithium dans les dépressions rebelles.

IV - DONNEES GALENIQUES ET CONDUITE DU TRAITEMENT

1 - Données galéniques

Théralithe LP 400 mg : nouvelle forme sortie en 1995, administrée en monoprise le soir. Au matin la concentration plasmatique est élevée car le théralithe LP agit 24 h.

2 - Conduite du traitement

Il y a des risques d'intoxication, d'effets indésirables... Ce n'est pas un traitement anodin ; de plus, le traitement est astreignant.

Le bilan préalable est indispensable.

Toxicité cardiaque, risque d'hypothyroïdie, effet tératogène.

En cas de traitement au THERALITHE LP, lithiémie = 0,8 à 1,2 mmol/l

- Surveillance au long cours : on surveille la LITHIEMIE (il manque le "i" ligne 27).

V - EFFETS INDESIRABLES

A bien SAVOIR. Précoces mais transitoires.

- Tremblement digital : tremblement des extrémités fines, qu'on peut traiter aux β bloquants.
- Polyurie : soif importante. Effet très désagréable.
- Prise de poids très importante.

VI - CONTRE-INDICATIONS

- Premier trimestre : jusqu'au 42e jour au moins *de la grossesse* -

VII - INTOXICATION

Surdosage quand concentration supérieure à 1,5 mmol/l sauf pour les formes LP.

VIII - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- AINS, diurétiques, IEC
- Neuroleptiques
- Carbamazépine : mécanisme inconnu. Syndrome de surdosage de la carbamazépine.

Retenir que le traitement au LITHIUM n'est pas anodin.

Insuffisance cardiaque : perte des capacités contractiles du coeur. Diminution du volume d'éjection systolique. Elle peut être compensée par une augmentation de fréquence cardiaque, entraînant des signes comme l'essoufflement, la dyspnée.

A partir d'un certain moment, l'insuffisance cardiaque ne peut plus être compensée : stagnation du sang, transsudation, oedème \Rightarrow insuffisance DECOMPENSEE \rightarrow augmentation de la volémie. Traitement aux digitaliques et aux diurétiques.



RONEO IV du 15/03/95 - 16 h - 18 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

- On a fini les cours de psychiatrie ; nous traitons maintenant la neurologie.
 - Les maladies neurologiques (épilepsie, Parkinson) ont des lésions anatomo-pathologiques, des troubles organiques, cas des accidents vasculaires cérébraux (anévrisme). Deux types d'accidents vasculaires cérébraux :
 - "percé" : type hémorragie. Ex. : anévrisme
 - "bouché" : type occlusif (athérosclérose cérébrale)
- On compare le système cérébral à une tuyauterie d'où les expressions : "bouché", "percé".
- La maladie de Parkinson : atrophie du système nigro-strié. C'est une maladie neurologique. On quitte le domaine abstrait pour le concret (neurologie).

LES ANTIPARKINSONIENS

A - GENERALITES

I - BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

1 - Rappels

- Le tremblement est le symptôme le moins gênant. Il apparaît le premier -
- Hypo ou akinésie : signe une maladie évoluée -
- Roue dentée : signe de la maladie (*hypertonie* musculaire)

Le premier traitement de la maladie a été trouvé par hasard (CHARCOT) : Solanacées anticholinergiques diminuant la salivation et aussi le tremblement.

Schéma : Echelle de cotation pour tester un médicament (p. 58)

Stade I : mains qui tremblent

Stade II : position classique du Parkinsonien
tremblement des deux bras

Stade III : troubles d'équilibre importants → canne
peut encore travailler

Stade IV : non autonome. Peut faire uniquement des gestes simples avec une aide

Atteinte motrice

2 - Données neuro-anatomiques

- Atrophie du locus niger et striatum = système nigro-strié (dopaminergique)

3 - Données neurochimiques

- Déficit en : dopamine
enzyme de synthèse
dopa décarboxylase
- Donc la tyrosine donnée à un malade ne sert à rien car non transformée en dopamine.
- Les premiers signes apparaissent tardivement : Quand 70 % des neurones subsistent on n'a aucun signe, ceux-ci apparaissent quand on a un très fort déficit.
- Somatostatine : sa diminution est à l'origine des troubles cognitifs

4 - Représentation schématique

- Exagération cholinergique et parallèlement hypofonctionnement dopaminergique. Prouvé par la pharmacologie.
- Traitement anticholinergique =
administration de composés augmentant la transmission dopaminergique.

II - MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE ANTI-PARKINSONNIENNE

- Réalisation de modèles de la maladie. Toxine (6-OH dopamine) captée par neurones donc pénètre dans neurones **dopaminergiques** uniquement et ⇒ production H₂O₂ qui "nettoie les neurones".
- MPTP : toxine "trouvée" par toxicomanes qui se sont trouvés parkinsoniens car ils avaient insuffisamment chauffé la "drogue", donc apparition de sous-produits (les toxines).
- On suit au long cours avec échelle de résine
- Méthode objective : électrophysiologie (conduire, s'habiller...)

III - CLASSIFICATION

B - LA L. DOPA

Médicament le plus important.



1 - Rappels

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

a/ Résorption

b/ Distribution

DOPA rapidement hydroxylée en DA donc ne passe plus la BHE

90 % de DOPA administrée est décarboxylée dans la paroi des vaisseaux => besoin

d'association à la IDDC ⊗ (DA => risque d'hypotension orthostatique, nausées, vomissements)

⊗ périphérique

c/ Métabolisme

Il n'y a plus de DOPA commercialisée seule depuis mars 95.

3 - Mécanisme d'action

BEAUCOUP DE PERSONNES POSENT DES QUESTIONS EN COURS (nombre de personnes atteintes de Parkinson...) - LE PROF AVAIT 17 h POUR FAIRE SON COURS, NOUS EN SOMMES A 17 h ET A LA PAGE 60 DU POLY (102 EN TOUT). ALORS POSEZ VOS QUESTIONS A LA FIN DU COURS.

A MOINS QUE VOUS N'AYEZ RIEN D'AUTRE A FAIRE QUE D'ALLER EN COURS !!! NE SOYEZ PAS EGOISTE - EN FAISANT 5 A 6 PAGES PAR HEURE, ON NE RISQUE PAS D'AVANCER !!!

- MERCI -

En réponse à une super question très intéressante, le prof croit que l'homme est plus touché que la femme mais ce n'est pas sûr. Encore une question qui a fait avancer le COURS !

- A DOPA est une prodrogue
- Le mécanisme d'action est celui de la DA = propriété agoniste indirecte (après décarboxylation) .

4 - Propriétés pharmacologiques

- Surtout sur akinésie, rigidité . Moins efficace sur tremblements : besoin d'anticholinergiques
- 15 % des personnes ne répondent pas à la DOPA
Grande variation pendant journée : "effet on-off"
- facteurs trophiques : maintiennent les récepteurs post-synaptiques dopaminergiques fonctionnels.

5 - Indications

Sauf le syndrome pseudo-parkinsonien : DOPA inefficace ..



6 - Effets indésirables

a/ Périphériques

b/ Centraux

Démence = perte acquise des capacités mentales. "Le dément est un riche qui est devenu pauvre tandis que l'idiot a toujours été pauvre". (pauvreté intellectuelle).
Et encore 10 mn de cours de perdues. Vive les questions !!!

Cf p. 95

- + Dystonie = difficile à contrôler
- + Effets "on-off", surtout fin de traitement
- + Echappement : "effet off"
à long terme

Ne pas apprendre les "drug-holidays"

7 - Contre-indications

a/ Précautions

ATCD = antécédents

b/ Contre-indications

Mélanome malin = cancer de la peau
très expéditif

8 - Formes galéniques

- Supprimer LARODOPA : non commercialisée
- Apprendre tous les autres contenus dans LEVODOPA : MODOPAR à SINEMET LP200;

Ne pas retenir les posologies.

9 - Interactions médicamenteuses

- L.DOPA + PYRIDOXINE: n'est pas une contre-indication si utilisation d'IDDC mais en sont une si pas d'IDDC -
Barrer L.DOPA + réserpine...

CCL = Reste cependant le traitement de choix

II - ANTICHOLINERGIQUES CENTRAUX

1 - Principaux représentants

Parasympatholytiques ou anticholinergiques
Barrer les deux dernières lignes.



2 - Pharmacocinétiques

Ne pas apprendre.

3 - Mécanisme d'action

4 - Propriétés pharmacologiques

Surtout actif sur tremblements (≠ L. DOPA : akinésie, rigidité)
P. 61 : savoir trihéxiphéridyle ou spécialité
+ tropatépine ou spécialité (LEPTICUR)

5 - Indications

a/ Maladie de Parkinson

Seuls ou associés.

b/ Syndrome pseudo-parkinsonien

N'est pas le cas de L.DOPA non utilisable pour syndrome pseudo-parkinsonien

Un PEU PLUS DE 7 PAGES EN 2 h : Continuez à poser des questions !

6 - Effets indésirables

Résultent des propriétés anticholinergiques = augmentation de pression intra-oculaire
diminution des sécrétions : rétention urinaire

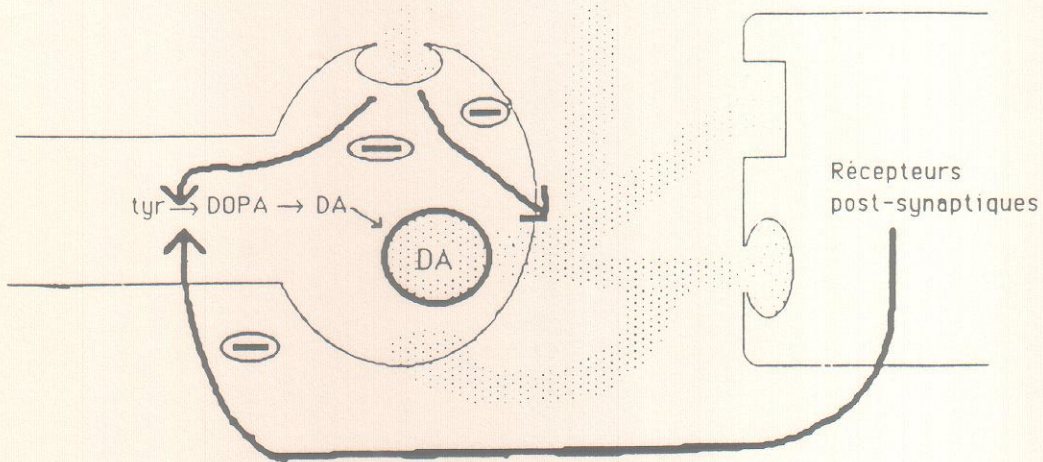
7 - Contre-indications

8 - Interactions médicamenteuses

RAS.

COMPLÉMENT À VOTRE TRAVAIL -
 schéma explicatif de page 25 -
 II. 1)
 à faible dose
 à forte dose

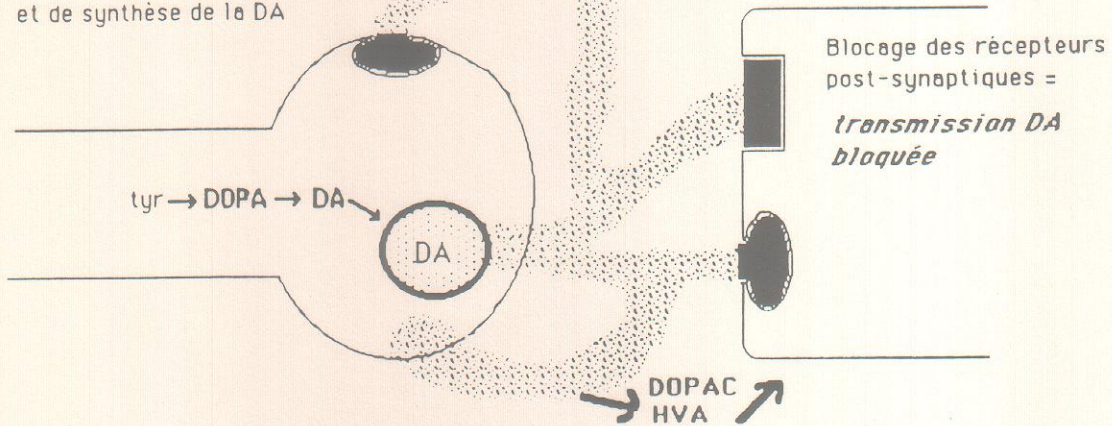
Situation normale



boucle neuronale de rétrocontrôle

NL en aigu

Blocage pré-synaptique =
 levée du frein de libération
 et de synthèse de la DA



NL en aigu (faible dose)

Blocage pré-synaptique =
 levée du frein de libération
 et de synthèse de la DA

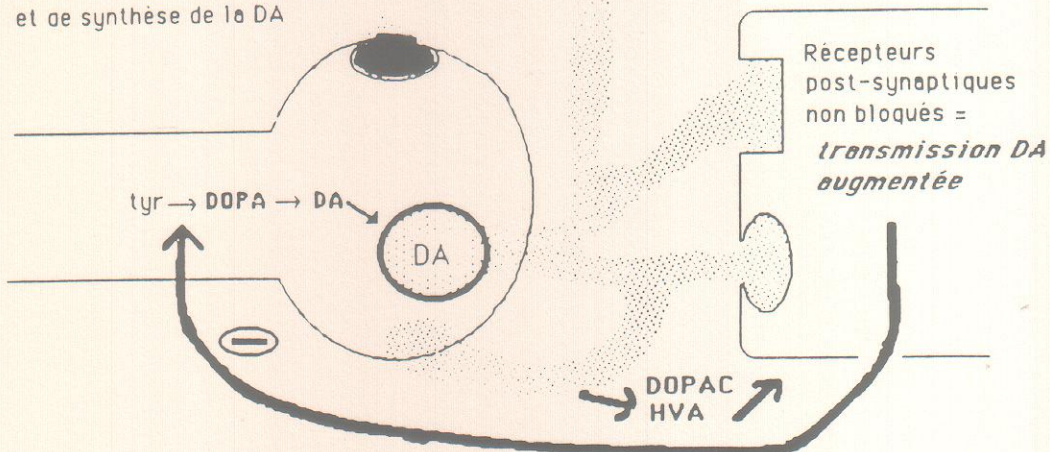


Fig. 21 :

boucle neuronale de rétrocontrôle

Extrait de la page 25
 Tome I - ...
 ANIER



RONEO IV du 17/03/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

› M. FERRY ne fait pas cours Mercredi et Jeudi matin de 8 h à 9 h et il y a de fortes chances pour que M. RENAUD les récupère.

III - LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

III-a/ Amantadine (MANTADIX)

A l'origine, c'est un antiviral.

Ne pas apprendre les caractéristiques pharmacocinétiques. Mécanisme d'action : augmentation de la libération de DA donc il faut qu'il y ait encore de la DA et des terminaisons pré-synaptiques.

Action surtout sur l'akinésie et l'hypertonie.

Diminution de l'efficacité avec le temps, probablement due à une dégénérescence des terminaisons.

Empiriquement, on a découvert que l'amantadine est efficace dans le traitement du syndrome parkinsonien induit par les NL.

Ne pas apprendre par coeur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions.

Produit en perte de vitesse.

III-b/ Bromocriptine (PARLODEL)

Antiparkinsonien majeur. Dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, d'où ses propriétés vasoconstrictrices.

1 - Propriétés physico-chimiques

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

HORS EXAMEN.

3 - Mécanisme d'action

Agoniste direct D₂ donc il n'y a pas besoin des neurones restants en théorie. Mais en pratique, il y a aussi risque d'épuisement de l'effet quand il n'y a plus de neurones.

4 - Propriétés pharmacologiques

Action sur l'akinésie et l'hypertonie.

Diminution de la sécrétion de prolactine. Effet émétisant. Hypotension orthostatique.



G A S P A

5 - Indications

a/ **Maladie de Parkinson** : dosage fort

b/ **Pathologie endocrinienne**

Surtout inhibition de la ~~localisation~~ *lactation*.

On utilise alors des dosages plus faibles. Certaines stérilités dues à une hyperprolactinémie, peuvent être traitées au PARLODEL.

6 - Effets indésirables

Pas graves, mais gênants.

a/ **Troubles digestifs**

On peut les diminuer en prenant le PARLODEL au cours des repas et en fractionnant la dose. On utilise un bloqueur des récepteurs périphériques (MOTILIUM).

b/ **Hypotension orthostatique**

Il faut bien fractionner les doses.

c/ **Troubles vasculaires**

Beaucoup plus rares. Syndrome de Raynaud : vasoconstriction des extrémités.

d/ **Troubles psychiques**

Plus fréquents qu'avec la DOPA.

e/ **Effets indésirables graves**

Ils sont rares mais graves.

7 - Précautions d'emploi

8 - Contre-indications

Tartrate d'ergotamine par exemple

9 - Interactions médicamenteuses

Méthylergométrine (METHERGIN).

Association déconseillée avec **tous les vasoconstricteurs**.

L'association déconseillée avec les macrolides n'est plus qu'une "précaution d'emploi" depuis 1995 (nouveau VIDAL).

Risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral chez les jeunes femmes traitées au PARLODEL comme inhibiteur de la lactation.



G A S P A

III-c/ Piribédil (TRIVASTAL)

Surtout prescrit contre les troubles de la sénescence et les suites d'accident vasculaire cérébral. (AVC)

III-d/ Autres agonistes dopaminergiques directs

1- Apomorphine (APOKINON)

En sous cutané. Très émétisant.

2- Lisuride (DOPERGINE)

En général en association, pour diminuer la dose de DOPA nécessaire.

3- Pergolide

Pas commercialisé en FRANCE.

4- Molécules en développement

} H.E (HORS EXAMEN)

IV - PERSPECTIVES D'AVENIR

1- Pharmacologie

On a eu beaucoup d'espoir avec le déprényl comme neuroprotecteur, qui retarderait d'environ 9 mois le recours à la DOPA. Mais l'effet neuroprotecteur est très contesté. Actuellement on oriente les recherches sur les effets IMAO B de la sélégiline et le lazebémide.

Utilisation en adjuvant dans les traitements.

+ Antagonistes des amino-acides excitateurs : recherches sur le glutamate.

2- Galénique

Apparition des formes retard et des formes moins dosées (MODOPAR 62,5) permettant le fractionnement.

3- Thérapie génique - Clinique

Greffe cérébral : on a commencé par les autogreffes médullo-surrénales
Les greffes de cellules foetales ont l'air plus efficaces.

V - EN PRATIQUE : QUEL TRAITEMENT DE 1ère INTENTION ?

1- Rappel

Equipement de l'efficacité en 5 ans.

Epuisement



2- Choix du traitement

On essaie de traiter les formes débutantes sans DOPA, mais au bout d'un an ou deux, on est obligé de venir à la DOPA.

Dans les formes akinéto-hypertoniques dominantes, on commence à la bromocriptine, puis on adjoint la DOPA, puis on arrête la bromocriptine (obligatoirement) et on continue avec la DOPA seule.

Tôt ou tard, le traitement aura recours à la DOPA.

Remarque : Fréquence de parkinson : 1/400 (0,25 % de la population)
Au dessus de 40 ans, 0,5 % de la population française.

ERRATA

Page 18 : Ligne 14 de la ronéo : Thioridazine (c'est un R et non un S).

Page 20 : de la ronéo, Contre-indications : Hyperthyroïdie (et non hypo !)

Page 21 : de la ronéo, p. 40 du poly :

Le professeur utilise aussi bien les termes clormipramine et clorimipramine, de même pour PERTOFRAN : désipramine et desimipramine.



RONEO IV du 22/03/95 - 16 h - 18 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

LES ANTI-EPILEPTIQUES

A - GENERALITES SUR L'EPILEPSIE

I - DEFINITIONS

Epilepsie : crises d'épilepsie successives, répétées.

Paroxystique : sur une durée limitée, en passant par un maximum.

Hypersynchrone : tous les neurones déchargent en même temps.

Autoentretenue : il n'y a plus de rétrocontrôle.

Crise de grand mal : agitation importante, secousses musculaires très importantes, hypertonie (voire épisthotonos) = crise toxico-clonique se terminant en coma. Quand il se réveille, le malade ne se souvient pas de la crise. Risque pour l'individu de se blesser, de se casser un membre, de se mordre la langue voire de s'étouffer. Il faut mettre l'individu en P.L.S (position latérale de sécurité) avec la langue sortie sur le côté. Ces crises sont très spectaculaires. Il faut éviter de s'affoler.

Crise de petit mal-absence : il ne se passe rien, sauf qu'il y a rupture de contact avec l'extérieur et parfois les yeux révulsés.

II - CLASSIFICATION

Polymorphisme : on parle "DES" épilepsies et non de l'épilepsie.

Chaque fois qu'il y a anoxie (souvent à cause d'une tumeur) il y a risque d'épilepsie. Il faut éviter toute consommation d'alcool chez l'épileptique.

III - ETIOLOGIES DES EPILEPSIES

cf poly



IV - PHYSIOPATHOLOGIE

Mécanismes mal connus. En gros, il y a 2 possibilités :

- diminution de l'inhibition (hypofonctionnement GABA-ergique).
- augmentation de l'excitabilité.

V - DEFINITION DES ANTI-EPILEPTIQUES

Médicaments symptomatiques : ils n'ont pas de propriétés curatives mais masquent les symptômes.

B - LES ANTI-EPILEPTIQUES MAJEURS

Médicaments majeurs : agissent seuls, sont efficaces en monothérapie.

I - PHENOBARBITAL (GARDENAL)

1 - Mécanisme d'action

Favorise l'entrée du chlore donc hyperpolarisation des cellules. De plus, effet stabilisant de membrane.

A dose moyenne : action anti-épileptique (ne pas retenir par quel phénomène)

- + diminution....
 - + réduction ...
 - + retardement...
- } (HORS EXAMEN)

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

$t_{1/2} \Rightarrow$ demi-vie très longue (50 à 150 h)

Equilibre atteint au bout de 6 $t_{1/2}$ soit *à peu près 3 semaines* -

Tableau p 74 = $t_{1/2} = 50-160$ h
 métabolites actifs : NON
 Induction enzymatique : +++++
 Equilibre au bout de 5-7 $t_{1/2}$

A RETENIR

3 - Indications

Retenir au moins 3 spécialités sur 6.

Phénobarbital : surtout pour le grand mal (GM). Rarement en parentéral.

4 - Effets indésirables

Somnolence, surtout en début de traitement. Parfois effet paradoxal chez l'enfant : excitation, hyperactivité.

Retenir : - les troubles psychiques
- les autres E.I : *urine* au moins 3 sur 6

Algodystrophie-porphyrurie : rouges, douleurs, carence en vitamine D : dus à l'effet inducteur enzymatique. Réactions cutanées, anémie mégalo-blastique, troubles neurologiques (nystagmus : mouvements involontaires saccadés des yeux).



5 - Précautions d'emploi : contre-indications

Barbituriques = acides faibles.

En cas d'intoxication, on alcalinise les urines.

Grossesse : l'effet tératogène est improbable dans la majorité des cas, donc si la patiente est habituellement traitée au phénobarbital, on peut lui en donner en cas de crise même si elle est enceinte.

6 - Conduites du traitement

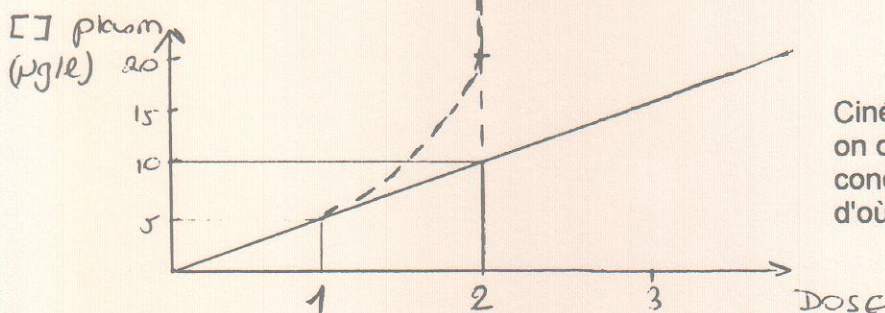
Posologies et concentrations plasmatiques HORS EXAMEN. Retenir la surveillance biologique : bilan phosphocalcique
numération et formule

7 - Cas particuliers de la primidone (MYSOLINE)

Tout le paragraphe est mis HORS EXAMEN mais retenir quand même que la molécule existe, qu'elle s'appelle primidone (MYSOLINE), qu'elle n'a aucun avantage par rapport au phénobarbital et qu'elle a les mêmes indications.

II - PHENYTOINE (DI-HYDAN)

- Grande irrégularité des rapports concentration plasmatique/dose administrée.



Cinétique linéaire mais parfois quand on double la dose, on passe d'une concentration de 5 à 20 (au lieu de 10) d'où risque de surdosage.

1 - Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Effet stabilisant de membrane.

2- Tableau p. 74 : retenir la cinétique, t1/2, induction enzymatique.

3 - Indications

Toutes les formes sauf le petit mal (risque d'aggravation).

Etat de mal épileptique : succession de crises sans récupération entre les crises.
C'est très grave, ça peut être mortel.

Néuralgies zostériennes : dues au zona (virus herpès-zoster)

Néuralgies tabétiques : dues au tabes (syphilis nerveuse)



4 - Effets indésirables

Pancytopenie : atteinte des globules rouges, blancs et des plaquettes.

Syndrome lupique : lupus érythémateux : atteinte du tissu conjonctif se traduisant par différents troubles.

5 - Contre-indications

6 - Conduite du traitement

2 prises par jour (ne pas retenir la posologie).

Contrôle du traitement ; surveillance biologique.

Etablissement de la posologie optimale en début de traitement.

Bilan phosphocalcique : le médicament a un effet inducteur enzymatique qui provoque une carence en vitamine D. Le bilan phosphocalcique permet de surveiller la calcémie pour les problèmes osseux.

Les crises d'épilepsie peuvent être provoquées par la fatigue, l'alcool, les lumières stroboscopiques à certaines fréquences. Il faut aussi faire attention en cas de mauvaise observance du traitement ou en cas d'association de traitement anti-épileptique.

III - CARBAMAZEPINE (TEGRETOL)

C'est un tricyclique.

1 - Mécanisme d'action

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

Cf tableau.

3 - Indications

Epilepsies partielles (comme phénytoïne). Elle a l'avantage de ne pas aggraver le petit mal. Utilisation quand il y a des contre-indications au lithium. (Ex. : diurétiques).

4 - Effets indésirables

Diplopie : quand on voit double.

5 - Précautions d'emploi

Chez la femme enceinte, on ne suspend pas systématiquement le traitement. Les iMAO sont contre-indiqués car c'est un tricyclique.

6 - Conduite du traitement

Ne pas retenir posologie et concentration.

Contrôle et surveillance du traitement.

(Barrer le N.B. au sujet du ^{stéropentryl} ; ne pas l'apprendre).

Porphyrie : douleurs abdominales, troubles neurologiques et psychiatriques. urines colorées en rouge sombre, caractéristique.



G A S P A

RONEO IV du 23/09/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

IV - VALPROATE DE SODIUM (DEPAKINE)

1 - Mécanisme d'action

Propriétés pharmacologiques : risque de devenir un normothymique dans les prochaines années.

2 - Caractéristiques pharmacocinétiques

Non inducteur des enzymes hépatiques (cf p. 74) donc peu d'effets indésirables.

Cinétique non linéaire

$t_{1/2} < \text{TEGRETOL}$.

Mnémotechniques pour les 1/2 vie : 60 - 30 - 15 - 12 (p. 74)

3 - Indications

Indications très *larges* : toutes les formes
grand et petit mal (GM et PM)
prévention des convulsions fébriles

4 - Effets indésirables

- Habituellement bénins
- Fréquence difficile à apprécier : hépatotoxicité rare mais grave
thrombopénie de type immuno-allergique
- Surdosage : tremblement (signe d'intoxication)

5 - Contre-indications

Spina-bifida : repère pour la 1ère fois à LYON par M. GUIBAUD pédiatre à DEBROUSSE.

6 - Conduite du traitement

3 prises avant chaque repas.

Ne pas savoir dosage et concentration plasmatique et posologie.

Valpromide : amide de DEPAKINE

N-la PPD
métabolisé en acide valproïque
médicament mineur



G A S P A

C - ANTI-EPILEPTIQUES MINEURS

II - ZARONTIN

Pendant longtemps le médicament de choix du petit mal mais supplanté par DEPAKINE.
Effets indésirables importants → arrêt traitement.

III - BZD

- Roue de secours
- Permet intervention rapide dans état de mal (comme phénytoïne)
- Relais entre différents traitements (rapidement efficace, maniable)
- Au long cours, efficacité s'estompe.
- Syndrome Lennox-Gastaut : épilepsie chez l'enfant souvent due à anoxie ou atteinte virale; difficile à traiter.
Effet myorelaxant et dépression centrale → hospitalisation
- BZD utilisées : en France surtout VALIUM
RIVOTRIL
- Atoxie : trouble d'équilibre dû aux propriétés myorelaxantes

IV - H^E MINEURINE

Hors examen.

V - CORTICOIDES

Syndrome de West, épilepsie du nourrisson (anoxie ou encéphalopathie à l'origine d'épilepsie).

VI - PROGABIDE

Hépatotoxique mais très actif donc peu utilisé, réservé aux cas résistants, pas en 1ère intention.

VII - SABRIL OU "SUPER-DEPAKINE"

Beaucoup plus actif que DEPAKINE.
Toxique → réservé aux épilepsies rebelles (surtout enfant)

VIII - NESDONAL

IX - GABAPENTIN

Utilisé à l'étranger.
Etat de mal partiel
p. 83 : retenir DCI ou nom de spécialité.



E - INTERACTIONS

Quelques questions ont été posées.

1 - Interactions communes

Association déconseillée : risque de naissance.

Adaptation de posologie pendant traitement et APRES arrêt pour éviter surdosage.

3 - Phénytoïne

- Associations déconseillées : blocage du catabolisme de phénytoïne \Rightarrow surdosage

4 - Carbamazépine

Même mécanismes d'actions

Lithium : en marge des autres associations
atoxie

5 - Valproate de sodium

LARIAM : antipaludique : épileptogène

Risque d'échappement d'épilepsie

F - REGLES GENERALES D'UN TRAITEMENT ANTI-EPILEPTIQUE

- Très important.

- Traitement anti-épileptique \Rightarrow **patient classé épileptique** à connotation négative (déficit intellectuel) et certaines professions impossibles
on ne sait pas quand arrêter (surtout pour les convulsions fébriles. Traitement facile mais arrêt plus difficile) donc on favorise la prévention (paracétamol pour convulsions fébriles)

- Traiter par un seul médicament sinon augmentation des effets indésirables, nombreuses interactions.

- Grossesse :

THALIDOMIDE lors d'essais ne s'est pas montrée tératogène sauf sur une certaine espèce de lapin sur lequel tous les essais de tératogénie sont réalisés maintenant .

On ne sait pas si c'est le traitement ou l'épilepsie qui donnent les malformations congénitales.

.. Il faut **dédramatiser l'épilepsie** à connotation péjorative.

Une alcalose respiratoire (diminution P_{CO_2}) déclenche l'épilepsie.



RONEO IV du 24/03/95 - 8 h - 9 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

ANTIMIGRAINEUX

A - GENERALITES

I - BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MIGRAINE

Le monoxyde d'azote est un facteur nouveau.

Migraine = héli-crânie.

Prodromes : signes avant-coureurs, propres à chaque individu.

Algie vasculaire de face : infection beaucoup plus grave que la migraine, seule indication pour laquelle SUMATRIPTAN est remboursé (≈ 400 F les 2 ampoules) : particulièrement douloureux puis VD importante.

3 - Deux principaux types

+ Migraine accompagnée (plus fréquente).

4 - Facteurs favorisants/déclenchants

5 - Physiopathologie

. Pendant vasoconstriction, libération 5 HT par plaquettes ou augmentation de la vasoconstriction.

. Dans 2ème temps, dégradation 5 HT → vasodilatation (VD) suite à déficit en 5 HT.

α agoniste comme GYNERGENE

Vasoconstriction comme SUMATRIPTAN (traitement de la crise).

II - METHODES D'ETUDE DES ANTIMIGRAINEUX

Placebo est loin d'être efficace. ⁱⁿ⁻Dydroergotamine n'a pas prouvé son efficacité.

III - CLASSIFICATION

B - LES MEDICAMENTS

I - CRISE MIGRAINEUSE

1 - Règles d'utilisation

Prise exclusive lors de la crise car danger ^{ex} au long cours et sinon son efficacité diminue.
Voie appropriée car souvent nausées, vomissements dus à la migraine.



GASPA

2 - Médicaments

a/ Antalgiques et AINS

b/ Tartrate d'ergotamine

Bien retenir : posologie habituelle ...
Ne pas dépasser...

- Accoutumance suite à atténuation de l'effet
 - Ergotisme suite à interaction médicamenteuse en particulier
les MACROLIDES (TAO tétracycline bloquant le catabolisme ergotamine)
- Les contre-indications sont dues à la vasoconstriction produite par le tartrate que l'on ne veut pas provoquer chez le malades.

Produit actif mais de maniement délicat .

c/ SUMATRIPTAN

Seul inconvénient : très cher et non remboursé (IMIGRANE)

Plus efficace que la tartrate

Uniquement sous forme injectable (en sous cutané)

cluster headache - crise d'origine vasculaire de la face -

d/ Autres

x DHE

x Dompéridone : empêche vomissements et hypotension.
efficace si prise précoce

x AVLOCARDYL aussi actif pour la crise mais moins que pour le fond.

II - MEDICAMENTS DU TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE

[Astuce du SUMATRIPTAN : voie sous cutanée]

Remarque : Les céphalées d'origines vasculaires ne sont pas détectables au scanner.

Errata p 30

*II Effets indésirables
- polyurie ; soif intense (et non : soif intense) -*

*En ce qui concerne la remarque faite dans la revue au sujet
des heures de cours, N. Renaud a eu fait incorporé les 8h d'ED
au cours ce qui fait 25h et non 17h. Nous le prions de nous
excuser de cette erreur. Les meneuses -*



RONEO IV du 29/03/95 - 18 h - 19 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

GERALD Stéphanie
FINAS Catherine

LES ANTIMIGRAINEUX (SUITE)

Utilisation d'agents vasoconstricteurs dans le traitement de crise.
Ce traitement est indispensable, car les crises sont très invalidantes.
Par contre, les traitements de fond de la migraine sont controversés.

III - LES MEDICAMENTS DU TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE

1 - Règles d'utilisation

Traitement de fond considéré comme justifié à partir de 3 crises de migraine par mois, et si le patient le désire.

Méthysergide et ergotamine sont tous les deux des vasoconstricteurs \Rightarrow risque de vasoconstriction d'extrémités, ou d'artériosclérose (syndrome de Raynaud = absence de circulation dans les extrémités "doigts de mort").

Un β agoniste produit une vasodilatation et β bloqueur risque d'induire une vasoconstriction des spasmes artériels en association avec l'ergotamine.

2 - Principaux médicaments

a/ La dihydroergotamine (DHE)

Adjuvant dans le traitement de l'hypotension.

Retenir les noms de spécialité (IKARAN, SEGLOR, TAMIK, DERGOTAMINE, DHE SANDOZ et DHE LAFARGE).

b/ Les β bloqueurs

Le mécanisme n'est pas connu. Pendant longtemps, on a cru que leur efficacité était due au blocage des β_2 (provoquant une vasoconstriction en empêchant la vasodilatation).

Activité sympathomimétique intrinsèque : agoniste partiel des récepteurs sympathiques

- si présence d'adrénaline : action β bloquante, empêche l'action de l'adrénaline
- si absence d'adrénaline : ces produits exercent une légère stimulation des récepteurs β

Au niveau des β_2 : récepteurs vasculaires, sous stimulation = effet β_2 agoniste entraînant une vasodilatation.



β_2 bloqueurs \Rightarrow entraînent une vasoconstriction, qui sera moindre si on utilise des β bloqueurs ayant une activité sympathomimétique intrinsèque (et moins d'effets métaboliques, ainsi qu'une bradycardie moindre au niveau β_1).

L'asthénie peut parfois aller jusqu'au syndrome dépressif.

Contre-indication : asthme (car β bloqueurs \Rightarrow bronchostriction)
insuffisance cardiaque décompensée
BAV = bloc auriculo-ventriculaire : la conduction se fait difficilement entre l'oreillette et le ventricule. Exemple : Bloc 3/1 : le ventricule ne se contracte qu'une fois alors que l'oreillette se contracte 3 fois.

c/ Les antisérotonines

En fait, ce sont, sur organe isolé, des produits capables d'antagoniser la sérotonine. Mais ils ont des propriétés agonistes partiels.

- Le Méthysergide (DESERNIL®) : probablement le moins prescrit, bien que ce soit le plus actif, à cause de ses effets indésirables. Réservé aux migraines sévères.
- Le pizotifène (SANMIGRAN®) : Structure tricyclique
Contre-indication due à son action anti-cholinergique.
- L'oxotérone (NOCERTONE®)

d/ Les AINS

e/ La flunarizine (SIBELIUM®)

Ce n'est pas un produit de 1ère intention à cause de ses effets indésirables (entre autres prise de poids).

f/ L'indoramine (VIDORA)

C'est un α bloquant ... donc normalement provoque une vasodilatation !
Le mécanisme d'action antimigraineuse est inconnu.

3 - Cas particulier de l'enfant

La cyproheptadine était utilisée pour stimuler l'appétit chez les enfants en manquant (d'appétit).

C - CONCLUSION

Rajouter après "les antiagrégants plaquettaires, les antagonistes des récepteurs purinergiques vasculaires ou les antagonistes du CGRP"...

"les antagonistes du NO (= inhibiteurs de la NO-synthétase)".

Le monoxyde d'azote (provenant de l'arginine) est en fait l'EDRF (= endothélium derived relaxing factor) qui est un puissant agent vasodilatateur.

Remarque : Il faut faire attention quand on est sous β bloqueurs, en cas d'effort prolongé = il y a risque d'hypoglycémie, de perte de connaissance par blocage de la glycogénolyse.



MEDICAMENTS DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL

Le cours de M. RENAUD se terminera ce soir de 18 h à 19 h en Amphi de Physique.

A - GENERALITES SUR LES DEMENCES TYPE ALZHEIMER

I - ASPECT CLINIQUE

1 - Définition

- Notion définition = déclin intellectuel
- Le dément est "un riche qui est devenu pauvre" contrairement à l'idiot qui a toujours été pauvre.
- A priori il n'y a pas baisse de la durée de vie (pas d'atteinte cardio-vasculaire, ni moteur)
- Classification : Les DTA représentent 50 % des démences
(DTA = Démence type Alzheimer)
Il manque 10 %, ce sont les démences secondaires type alcoolisme

2 - Maladie d'Alzheimer

- Déficit acquis et irréversible contrairement à d'autres démences sous ARTANE®
- 3 signes :
 - aphasie
 - apraxie
 - agnosie

II - ASPECT NEUROPATHOLOGIQUE

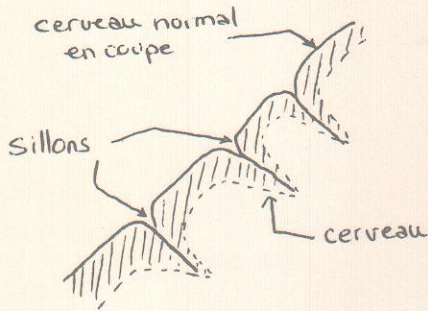
1 - Un vieillissement normal.

- Le diagnostic est post-mortem
- Dans le vieillissement normal on a quand même des anomalies (atrophie cérébrale avec dilatation des ventricules par exemple).
Diminution du poids du cerveau due à la perte d'eau
Arborisation dendritique augmentée.



G A S P A

2 - Démence d'Alzheimer



- Sillons élargis (le prof montre 2 photos) : perte de substance importante.
(En hachuré sur le schéma = substance perdue ///)
- Histologiquement pertes neuronales caractéristiques
- Cytologie très caractéristique :
dans les cellules au niveau intracellulaire :
dégénérescence neuro-fibrillaire
au niveau extracellulaire : plaques séniles

III - HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE SUR LES DTA

1 - Hypothèse génétique

La trisomie 21 pourrait être un modèle de la maladie d'Alzheimer.

Lien entre protéine amyloïde et maladie d'Alzheimer mais la relation de cause à effet n'est pas encore démontrée.

2 - Hypothèse infectieuse

Hors examen.

3 - Hors examen

4 - Hors examen

5 - Hypothèse neurochimique

Seule hypothèse (avec celle génétique) à savoir

Dans cette page - Paragraphes 6 et 7 Hors examen.

Le prof nous montre une échelle de mesure.



G A S P A

RONEO IV du 05/04/95 - 18 h - 19 h
PHARMACOLOGIE - M. RENAUD

FINAS Catherine
GERALD Stéphanie

ATTENTION : Dernière heure de cours de Pharmacologie (RENAUD).

N.B. : p.97 n'apprendre que l'hypothèse 5 et 1 (neurochimique et génétique).

5 - Hypothèse neurochimique ou hypothèse cholinergique

On a constaté un déficit important chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer, de cholinestase (post-mortem).

Hippocampe a un rôle important dans la mémorisation.

⇒ commercialisation d'un médicament freinant le vieillissement cérébral mais ne l'empêchant pas.

IV - MODELES ANIMAUX DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL ET/OU DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

On a commencé par des inhibiteurs de la cholénergase sur les animaux : on obtient des modèles pharmacologiques.

Chez l'homme administration d'antagoniste cholinergique.

B - MEDICAMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL

- Chiffre d'affaire important : deuxième après les cardio-vasculaires.
- Mécanisme d'action assez obscur évoluant au gré des modes (au début VD pour l'insuffisance circulatoire cérébrale puis visée métabolique, cholinergique, puis nootropes).
- L'action vasodilatatrice n'a pas lieu uniquement au niveau du cerveau mais à tous les niveaux : "vol" au profit des régions saines.

Retenir : cinnarizine et nicergoline (SERMION) : α bloqueur et TORENTAL .

II - MODELES A VISEE METABOLIQUE

Retenir : almitrine (augmente PO_2) DUXII[®]
dihydroergotoxine HYDERGINE[®] (association de 3 alcaloïdes)
Ginkgo biloba (Egb = extrait de Ginkgo biloba)
PRAXILENE[®] et DCI
piribédil TRIVASTAL[®]
vincamine



G A S P A

III - MEDICAMENTS A VISEE CHOLINERGIQUE

- Le deuxième point est très important (à propos de COGNEX[®]) = tacrine efficace surtout dans les formes débutantes.
- Ces produits ont des effets secondaires non négligeables !!!
- Le dernier point est hors examen.

IV - NOOTROPES

Prescrits chez l'homme sans grande preuve d'efficacité

V - PERSPECTIVES

- **Retenir** : ce qui est dit à propos des facteurs neurotrophiques (NGF).
(problème : pris per os), des β carbolines promnésiantes et des gangliosides (dernière ligne p. 101)
- **P.102** : Retenir les 2 derniers points
Figure 1 : β amyloïde = protéine normale mais qui s'accumule de \Rightarrow Alzheimer.
Alzheimer familial : valine (position 717) remplacée par un autre AA donc modification du métabolisme précurseur \Rightarrow accumulation du précurseur et de la proprotéine β amyloïde.

RAPPEL : ORAL SANS PREPARATION.

FIN DU COURS .