

Pharmacologie

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection :

PHARMACIE GALÉNIQUE. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, par A. LE HIR. 8^e édition revue et complétée. 2001, 416 pages.

CONSEILS À L'OFFICINE, par J.-P. BELON. 6^e édition, 2006, 444 pages.

BOTANIQUE. Systématique moléculaire, par J.-L. GUIGNARD, F. DUPONT. 13^e édition, 2007, 304 pages.

LES CHAMPIGNONS. Mycologie fondamentale et appliquée, par P. BOUCHET, J.-L. GUIGNARD, Y.-F. POUCHUS, J. VILLARD. 2^e édition, 2005, 208 pages.

Autres ouvrages :

CHIMIE PHYSIQUE, par PH. COURRIÈRE, G. BAZIARD, J.-L. STIGLIANI. 2002, 256 pages.

CHIMIE ORGANIQUE, par H. GALONS. 3^e édition, 2007, 336 pages.

CHIMIE ANALYTIQUE. Chimie des solutions, par M. BELJEAN-LEYMARIE, J.-P. DUBOST, M. GALLIOT-GUILLEY. 2006, 160 pages.

BIOMATHÉMATIQUES. Analyse, algèbre, probabilités, statistiques, par S. BÉNAZETH, M. BONIFACE, C. DEMARQUILLY, V. LASSERE, M. LEMDANI, I. NICOLIS. 3^e édition, 2007, 480 pages.

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU MÉDICAMENT, par J.-M. AIACHE, S. AIACHE, R. RENOUX, 4^e édition, 2001, 352 pages.

Pharmacologie

Y. COHEN

Professeur honoraire à la faculté
des sciences pharmaceutiques et biologiques
Université de Paris-Sud (Paris XI)

C. JACQUOT

Professeur émérite à la faculté
des sciences pharmaceutiques et biologiques
Université de Paris-Sud (Paris XI)

Préface du Pr G. Valette

6^e édition révisée





Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle par quelque procédé que ce soit des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
978-2-294-08900-8

ELSEVIER MASSON S.A.S. - 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

PRÉSENTATION DE LA COLLECTION DES ABRÉGÉS DE PHARMACIE

L'étudiant en pharmacie, comme l'étudiant en médecine ou l'étudiant vétérinaire, aborde, lors de ses études, une vaste gamme de programmes allant de la physique corpusculaire et des mathématiques à la biologie moléculaire. Il doit pouvoir comprendre les concepts émis, les suivre dans leur évolution, les assimiler.

En effet, spécialiste du médicament, le pharmacien participe à la création des principes actifs, à leur mise en forme galénique, à leur étude pharmacologique et clinique, à leur production industrielle, à leur dispensation au public. A ce titre il doit pouvoir communiquer avec le médecin, le chimiste, le biologiste, l'ingénieur entre autres.

Les abrégés s'adressent aux étudiants des six années d'études qui conduisent au diplôme d'état de docteur en pharmacie. Ils intègrent les nouvelles directives, adaptent leurs thèmes aux nouveaux programmes ou innovent afin d'apporter leur contribution au renouveau scientifique. Concis, maniables, économiques ils retiennent l'essentiel de la pensée magistrale et bénéficient de l'expérience didactique de leurs auteurs qui sont des enseignants réputés.

Ces auteurs ont fait l'effort de condenser en peu de pages leurs cours : n'en gardant que l'essentiel, ils ont distingué le fondamental de l'accessoire, écarté l'éphémère et favorisé le durable.

Année par année la collection couvre progressivement l'ensemble des enseignements de Pharmacie. Nombreux sont les Abrégés qui ont été réédités, preuve de leur succès. Conçus pour une durée de service aux mains des étudiants, les Abrégés sont mis à jour au fur et à mesure des besoins dictés par le progrès scientifique, l'évolution de la profession pharmaceutique, l'adoption de nouvelles méthodes pédagogiques.

Ouvrages du premier ou du deuxième cycle des études pharmaceutiques, ils peuvent aussi rendre service aux étudiants plus spécialisés dans un domaine déterminé des sciences, jeter des ponts entre les disciplines, combler des lacunes et apporter aux étudiants des DEUG et des DEUST, des maîtrises de chimie et de biologie appliquées une source féconde d'enseignements, plus particulièrement pour ceux qui souhaitent faire carrière dans les industries des biotechnologies, du génie biologique, de l'agro-alimentaire. Ces abrégés préparent aux enseignements de 3^e cycle ouverts à toutes ces disciplines.

VI *Présentation de la collection des abrégés de pharmacie*

La collection des Abrégés de Pharmacie est l'héritière de la collection de Précis de Pharmacie que dirigeait notre Maître, le professeur Maurice-Marie JANOT et, à trente ans de distance, elle perpétue une tradition de rigueur scientifique et d'ouverture pédagogique. Elle conserve un dynamisme qui la fait entrer dans le XXI^e siècle.

Yves COHEN
Doyen honoraire de la faculté
des sciences pharmaceutiques et biologiques
Université de Paris-Sud (Paris-XI)s

AVANT-PROPOS DE LA 6^e ÉDITION

La pharmacologie, science des médicaments, comprend la *pharmacodynamie* qui étudie leurs effets sur les êtres vivants, la *pharmacocinétique* qui s'intéresse à leur absorption, distribution, transformation, excrétion dans l'organisme, la *pharmacologie moléculaire* qui analyse leurs interactions avec les biomolécules, la *pharmacologie clinique* qui se préoccupe de leurs actions sur l'Homme, la *pharmacovigilance* qui enquête sur leurs effets nocifs.

Le présent abrégé de pharmacologie, fondé sur une expérience acquise durant plus de 40 années d'enseignement de la pharmacodynamie, correspond au programme. Il se présente comme un enseignement central au cours duquel l'étudiant en pharmacie acquiert les connaissances de base sur l'action des médicaments. Il suppose connues les disciplines de chimie organique, chimie thérapeutique, biochimie, physiologie et pharmacologie moléculaire. Il prépare à des enseignements de pharmacologie plus appliqués aux activités professionnelles.

Cet abrégé est divisé en neuf parties et quarante-cinq chapitres qui passent en revue les médicaments des systèmes nerveux autonome et central, du système cardio-vasculaire, des fonctions d'excrétion et de reproduction, des réactions tissulaires inflammatoires et tumorales.

Chacune des grandes classes de médicaments est traitée dans un chapitre qui fait appel aux connaissances de physiologie et chimie de l'étudiant en pharmacie et lui apporte un complément de physiopathologie; les actions pharmacodynamiques d'un médicament-type sont exposées; elles sont complétées par une brève description de la pharmacocinétique et de la biotransformation qui influent sur les propriétés pharmacodynamiques; les effets secondaires sont décrits; le mécanisme d'action physiologique, biochimique et moléculaire est expliqué; les indications thérapeutiques sont données. Après le médicament-type sont cités les médicaments de la même famille pharmacologique. Les méthodes d'étude sur les organes isolés, l'animal, l'homme sont évoquées. La 6^e édition s'enrichit d'exemples de questions à réponse ouverte et courte (QROC) avec leur corrigé.

Ainsi, il a paru aux auteurs que l'essentiel devait être acquis par chaque étudiant en pharmacie indépendamment des options professionnelles qu'il choisirait ultérieurement.

L'index alphabétique des matières a été conçu comme un outil de travail pédagogique pour l'étudiant qui y trouve les dénominations communes et les noms de spécialités des médicaments, les systèmes physiologiques, les neuromédiateurs, ions, hormones, enzymes, neuropeptides, autacoïdes, impliqués dans l'action des médicaments, les méthodes d'étude. La recherche d'un mot dans l'index conduit souvent à plusieurs appels dans des chapitres différents, ce qui

VIII *Avant-propos de la 6^e édition*

permet à l'étudiant un travail personnel de synthèse et lui fait découvrir la complexité pharmacologique.

Les médicaments sont souvent dénommés deux fois, en caractères gras pour la dénomination commune, en italiques pour le nom de spécialité ce qui facilitera la reconnaissance des médicaments essentiellement similaires et génériques.

Cet abrégé s'inscrit dans la continuité de l'enseignement de pharmacodynamie créé par le regretté doyen Guillaume Valette auteur du *Précis de pharmacodynamie*.

PRÉFACE DE LA 1^{re} ÉDITION (1981)

Longtemps considérée en France comme une discipline exclusivement médicale, même de la part de certains de nos maîtres qui exerçaient il y a un demi-siècle une autorité incontestée au sein des commissions ministérielles la pharmacodynamie a fait dans nos Écoles l'objet d'un enseignement d'abord facultatif puis officiel il y a seulement une trentaine d'années.

La création en 1953 d'une chaire magistrale à la faculté de pharmacie de Paris n'a pas tardé alors à servir d'exemples à d'autres établissements importants comme les facultés de Montpellier, Strasbourg, Nancy et, progressivement, l'harmonisation des enseignements organisés dans les UER de la plupart des villes universitaires a établi un statut en principe identique quant à la composition des programmes.

Les promoteurs de la réforme des études pharmaceutiques entrée cette année en application ont considéré, non sans raison valable, que la pharmacodynamie constituait l'une des matières les plus utiles à l'exercice de la profession et ont tenu à consacrer à cette discipline une importance accrue même en tenant compte de la création d'enseignements complémentaires appelés dans l'avenir à se diversifier.

Les motifs d'inspiration des auteurs de la réforme ont dû tenir compte, avant toute chose, de la nature, constamment en évolution des applications de cette science à l'exercice d'une profession qui débouche vers les trois domaines principaux que sont l'officine, l'industrie et la biologie médicale.

L'objet essentiel de la pharmacodynamie qui consiste avant tout à l'étude des effets des médicaments sur l'être vivant — le plus souvent l'animal — s'est progressivement élargi à l'étude d'autres branches de la connaissance.

On doit reconnaître, par exemple, que certaines conséquences des investigations pharmacologiques ont contribué très largement aux progrès de la physiologie dans des domaines variés tels que la transmission neuro-humorale et le déterminisme biochimique de certaines fonctions cérébrales.

D'un point de vue plus pragmatique, l'étude pharmacologique d'un médicament nouveau constitue une étape indispensable de sa mise au point à l'échelle industrielle, non seulement en vue de l'appréciation qualitative et quantitative de son action mais de son sort dans l'organisme, c'est-à-dire son cheminement dans les tissus et organes ainsi que ses transformations métaboliques, l'un et l'autre envisagés du point de vue cinétique.

Ces aspects de l'étude des médicaments sur l'animal font partie de la Pharmacodynamie générale et sont enseignés en 3^e année des études pharmaceutiques.

Mais, comme il vient d'être dit, la pharmacodynamie est, pour sa plus grande part, l'étude des modifications que produisent les médicaments, rationnellement classés, sur le comportement d'un animal, éventuellement de l'homme et

sur le jeu de ses différentes fonctions. C'est là la Pharmacodynamie spéciale et c'est à ce domaine qu'est consacré l'ouvrage publié par le Doyen Y. Cohen. Par sa forme assez concise, l'ouvrage se conforme à la conception des « Abrégés » destinés à prendre la place de la série des « Précis » dont notre très regretté collègue et ami le Professeur Maurice Janot avait assuré la direction.

On trouvera dans le présent ouvrage, classé en huit parties, les principaux groupes de médicaments dont les modificateurs du système nerveux central et autonome occupent la plus grande place. Viennent ensuite les médicaments des réactions tissulaires (histamine et antagonistes, prostaglandines, anti-inflammatoires), les modificateurs cardio-vasculaires, les diurétiques, les médicaments de l'appareil reproducteur et les composés antitumoraux.

Pour chacun de ces groupes on lira avec profit, à la suite de l'étude des mécanismes d'action, avec rappels anatomiques, physiologiques et biochimiques nécessaires, la description des méthodes d'étude utilisées au laboratoire de pharmacodynamie.

On pourra s'étonner de ne pas trouver traités dans cet ouvrage les médicaments aussi importants que les anticoagulants, les agents chimiothérapiques, un certain nombre d'hormones ainsi que les vitamines, mais, en procédant délibérément à cette exclusion, l'auteur a voulu à tout prix éviter certains chevauchements qui déconcertent trop souvent nos étudiants lorsque la même question, traitée dans deux enseignements différents, conduit à quelques discordances...

Or, il va de soi que l'étude des médicaments qui viennent d'être cités apparaît dans d'autres cours tels que ceux de biochimie, de physiologie et de parasitologie.

Inspiré avant tout par le souci de la clarté, l'Abrégé de pharmacodynamie du Doyen Y. Cohen est appelé à un succès certain auprès de nos étudiants; aussi sommes-nous persuadés qu'il fera naître parmi eux le goût de cette science qui est appelée non seulement à enrichir leurs connaissances mais également à valoriser la mission qu'ils ont à remplir auprès des malades et aussi des médecins.

P^r G. VALETTE
Membre de l'Académie nationale
de Médecine

I

Médicaments du système nerveux végétatif

2

Les médicaments du système nerveux autonome ou système nerveux végétatif reproduisent ou empêchent les effets de la stimulation du système parasympathique et du système sympathique.

On distingue les parasymphomimétiques contracturants des fibres lisses, les parasympholytiques antispasmodiques, les sympathomimétiques vasoconstricteurs, bronchodilatateurs, les sympatholytiques vasodilatateurs. Les sympathoplégiques inhibent la conduction sympathique. Les ganglioplégiques bloquent la transmission nerveuse autonome au niveau des ganglions. Ces deux dernières classes de médicaments sont des vasodilatateurs.

De nombreuses actions des médicaments classés dans ces chapitres concernent le système cardio-vasculaire dont le fonctionnement est soumis au système nerveux autonome.

Sont concernées les transmissions cholinergique, adrénergique et la transmission dopaminergique périphérique.

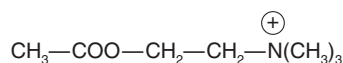
1

PARASYMPATHO-MIMÉTIQUES

Les substances parasympathomimétiques reproduisent les effets de la stimulation du système nerveux parasympathique. Certaines agissent directement sur les récepteurs des fibres lisses musculaires innervées par le système parasympathique, d'autres augmentent la teneur locale en acétylcholine, neuromédiateur parasympathique, par inhibition de l'acétylcholinestérase. Les premières sont appelées parasympathomimétiques directes, les secondes parasympathomimétiques indirectes.

PARASYMPATHOMIMÉTIQUES DIRECTS

Acétylcholine



L'acétylcholine est un médiateur du système nerveux. Elle est libérée dans les synapses centrales, médullaires, dans la plaque motrice, à l'extrémité de la fibre postganglionnaire courte parasympathique.

Injectée à faible dose elle reproduit les effets de la stimulation du système parasympathique (effet muscarinique); à forte dose et en présence d'atropine, elle agit comme un stimulant ganglionnaire (effet nicotinique).

Biosynthèse et catabolisme

L'acétylcholine est formée à partir de l'acétylcoenzyme A et de la choline. Elle est hydrolysée en choline et acide acétique sous l'influence des diverses cholinestérases.

Action sur les centres nerveux

L'acétylcholine excite les chimiorécepteurs et les éléments sensoriels. Elle accroît les réflexes médullaires polysynaptiques par action sur les interneurones. Elle diminue les réflexes monosynaptiques. Elle agit sur le cortex cérébral et le diencéphale.

Action sur le système cardio-vasculaire

Selon la dose l'acétylcholine présente une action de type muscarinique ou de type nicotinique.

4 Parasympathomimétiques

A faible dose l'effet muscarinique se reconnaît au ralentissement cardiaque, à la diminution de la force des contractions du cœur, à la vasodilatation périphérique et à l'hypotension. Cet effet est obtenu chez le chien qui reçoit de l'acétylcholine à la dose de 5 $\mu\text{g/kg}$ par voie intraveineuse (IV).

A forte dose, l'effet nicotinique a pour résultante une accélération cardiaque, une augmentation de la force des contractions, une vasoconstriction périphérique et une hypertension. On observe un tel effet chez le chien atropiné qui reçoit une injection IV de 400 $\mu\text{g/kg}$ d'acétylcholine. L'hypertension est biphasique; la première phase brève correspond à une stimulation des ganglions et des fibres postganglionnaires sympathiques, la seconde phase, plus longue, est due à la libération d'adrénaline par la médullosurrénale. De plus, les chimiorécepteurs cardio-aortiques et sinocarotidiens sont stimulés (fig. 1.1).

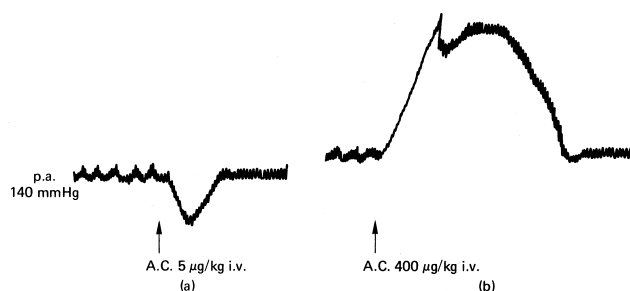


Fig. 1.1. Enregistrement de la pression artérielle à la carotide chez le chien. Action de l'acétylcholine.

a) Chien normal ; effet muscarinique sous faible dose d'acétylcholine.

b) Chien atropiné (1 mg/kg) ; effet nicotinique sous forte dose d'acétylcholine.

Action sur les fibres lisses

Sont observées des actions muscariniques : l'acétylcholine augmente le tonus et le péristaltisme des fibres lisses intestinales et contracte les sphincters du tube digestif. Elle contracte les muscles lisses bronchiques entraînant un bronchospasme avec difficultés de respirer et collapsus. Elle détermine la contraction des fibres lisses du sphincter irien entraînant un myosis (effet myotique). Elle diminue la pression intraoculaire de l'humeur aqueuse par la contraction des muscles ciliaires et par un meilleur drainage du canal de Schlemm (fig. 1.2).

Action sur les glandes

L'acétylcholine accroît les sécrétions sudorale, bronchique et salivaire. La salive formée est abondante, fluide, filante.

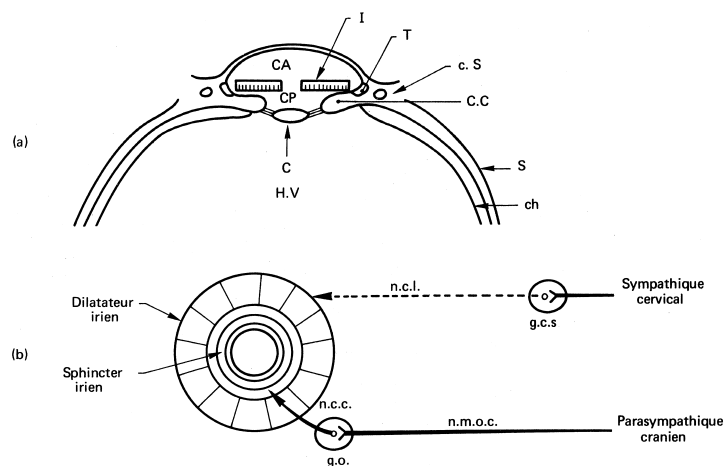


Fig. 1.2. a) Coupe de la partie antérieure de l'œil.

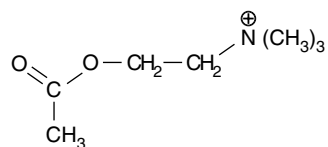
CA : chambre antérieure ; CP : chambre postérieure ; C : cristallin ; c.S. : canal de SCHLEMM ; CC : corps ciliaires (procès et muscles) ; ch : choroïde ; T : trabéculum ; S : sclérotique. I : iris

b) Innervation de l'œil.

g.c.s. : ganglion cervical supérieur ; g.o. : ganglion ophtalmique ; n.c.c. : nerf ciliaire court ; n.c.l. : nerf ciliaire long ; n.m.o.c. : nerf moteur oculaire commun (III^e paire) ; ----- fibre adrénergique ; — fibre cholinergique.

Récepteurs de l'acétylcholine

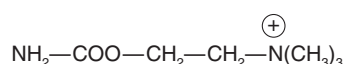
On admet l'existence de deux types de récepteurs, le récepteur muscarinique et le récepteur nicotinique. Le récepteur nicotinique a été retiré de l'électroplaque du gymnote et de la torpille. Il est constitué d'un canal ionophore qui permet le passage des ions sodium à travers la membrane cellulaire, ce récepteur nicotinique se trouve dans la plaque motrice, les neurones du SNC, les ganglions du SNA. On distingue deux sous-types : N_1 et N_2 . Lors de son interaction avec le récepteur l'acétylcholine se présenterait sous une conformation *s-trans*.



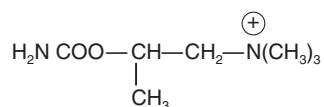
Le récepteur muscarinique est couplé à une protéine G. On distingue cinq sous-types : récepteurs M_1 dans les synapses neurono-neuroniques (SNC, ganglions du SNA), récepteurs M_2 placés sur les effecteurs, cœur, tube digestif, œil, bronches, récepteurs M_3 sur les bronchioles. Les récepteurs M_4 et M_5 sont encore à l'étude.

Indications thérapeutiques

L'effet de l'acétylcholine est trop fugace pour être employé en thérapeutique. Néanmoins elle a été utilisée dans les migraines ophtalmiques et les spasmes des artères rétiniennes. On l'a associée au phénylglycolate de papavérine comme antispasmodique vasculaire. L'acétylcholine demeure un important réactif en expérimentation pharmacodynamique.

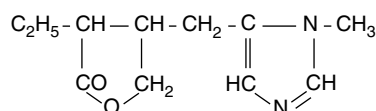
Carbaminoylcholine

Le carbamate de choline, ou carbachol, est plus stable que l'acétylcholine. Il est lentement hydrolysé par la cholinestérase. Il est actif sur les muscles lisses du tube digestif et de la vessie. Il est utilisé à la dose de 0,5-2 mg/j *per os* et de 0,5-1 mg par voie sous-cutanée (s.c.) dans l'atonie postopératoire, la constipation, la rétention d'urine.

Béthanéchol

Le carbamate de bétaméthylcholine est dix fois moins actif que la carbaminoylcholine mais d'action plus durable. Il est utilisé en collyre à 4 % dans le glaucome, maladie caractérisée par une augmentation de la pression intraoculaire de l'humeur aqueuse, qui entraîne des troubles de la vision, des douleurs oculaires, une atrophie optique. L'humeur aqueuse sécrétée par les cellules des procès ciliaires est déversée dans la chambre postérieure de l'œil, gagne la chambre antérieure, passe à travers le trabéculum vers le canal de Schlemm qui se déverse dans les veines oculaires. Dans le glaucome chronique à angle ouvert, le trabéculum est encrassé et s'oppose au passage de l'humeur aqueuse. Dans le glaucome aigu ou congestif par fermeture d'angle, une poussée de l'iris sur le trabéculum empêche l'écoulement normal de l'humeur aqueuse.

Le béthanéchol est également préconisé dans le reflux œsophagien grave.

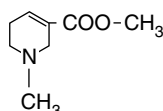
Pilocarpine

Alcaloïde retiré du *Pilocarpus jaborandi*, la pilocarpine est douée de propriétés muscariniques. Elle entraîne une hypersécrétion sudorale, salivaire et gastrique, une hypermotilité intestinale par augmentation du péristaltisme. Elle est myotique chez l'homme, le lapin, le chat, mydriatique chez le cobaye, le rat, la souris. Par contracture des muscles ciliaires, elle provoque un spasme de l'accommodation.

La pilocarpine ou les préparations de jaborandi sont utilisées comme sudorifiques, expectorants, purgatifs vétérinaires. On leur prête une action antialopécique, probablement par vasodilatation du cuir chevelu.

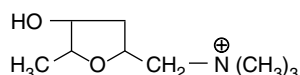
La pilocarpine est utilisée en collyre à 1 % dans le glaucome. C'est un médicament essentiel de l'OMS.

Arécoline



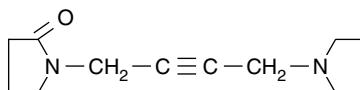
L'arécoline est l'ester méthylique de l'acide N-méthyl tétrahydronicotinique. Elle est retirée de l'*Areca Catechu*, Palmier, qui est utilisé comme masticatoire (noix de Betel) pour ses propriétés stimulantes cholinergiques centrales. L'arécoline est un parasympathomimétique à effet muscarinique. Elle est utilisée comme vermifuge vétérinaire à la faveur de l'effet purgatif.

Muscarine



La muscarine peut être considérée comme une acétylcholine cyclisée. Les effets parasympathomimétiques ont été connus avant ceux de l'acétylcholine. Elle est quatre à cinq fois plus active que cette dernière. Elle est extraite de divers champignons : *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*, *Inocybe patouillardii*. C'est un réactif de laboratoire en pharmacodynamie. Elle n'a pas d'application thérapeutique.

Oxotrémorine



8 Parasympathomimétiques

L'oxotrémorine est le métabolite actif de la trémorine. Parasympathomimétique muscarinique, elle traverse la barrière hématoencéphalique pour provoquer des réactions cholinergiques centrales : tremblements, rigidité, analgésie, hypothermie. Elle possède les propriétés parasympathomimétiques périphériques : myosis, bradycardie, larmoiement, salivation, diarrhée. Réactif pharmacologique, elle sert à étudier les antiparkinsoniens et les mécanismes cholinergiques centraux.

Cisapride. *Prepulsid*

Le cisapride est un parasympathomimétique par libération de l'acétylcholine située dans les plexus myentériques. Il accélère la vidange gastrique et s'oppose au reflux œsophagien. Il est administré *per os* aux doses de 15 à 40 mg/j. Il présente des risques de torsades de pointes (voir page 240).

Indications et contre-indications des parasympathomimétiques directs

Ils ont été utilisés dans l'artérite oblitérante ou maladie de Raynaud, dans l'atonie gastrique, dans l'atonie vésicale postopératoire ou du post-partum avec rétention d'urine. En collyre, ils servent dans le glaucome.

Ils sont contre-indiqués dans l'asthme, les affections cardiaques et l'hypertension, dans les ulcères gastro-duodénaux.

Ils présentent des effets secondaires, nausées, vomissements, défécation involontaire et syncope avec arrêt cardiaque.

Les effets muscariniques sont antagonisés par l'atropine.

Méthodes d'étude des parasympathomimétiques directs

Les effets parasympathomimétiques sont mis en évidence *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, on étudie l'augmentation du tonus de base et du péristaltisme du jéjunum isolé de lapin ou du duodénum isolé de rat. L'effet myotique est apprécié sur l'œil énucléé de grenouille.

In vivo, sur le chien anesthésié, on mesure l'hypotension artérielle, l'augmentation du péristaltisme intestinal, l'hypersécrétion salivaire.

L'hypotension artérielle est appréciée en plaçant une canule dans l'artère carotide reliée à un manomètre à mercure ou à un manomètre électromagnétique. Le péristaltisme intestinal est enregistré en insérant un ballonnet en caoutchouc dans la lumière intestinale. Ce ballonnet est rempli de liquide physiologique et raccordé à un système enregistreur de la pression hydrostatique.

La sécrétion salivaire est enregistrée à l'aide d'un compte-gouttes électrique placé sous une canule insérée dans le canal salivaire de Wharton qui draine la glande sous-maxillaire (fig. 1.3).

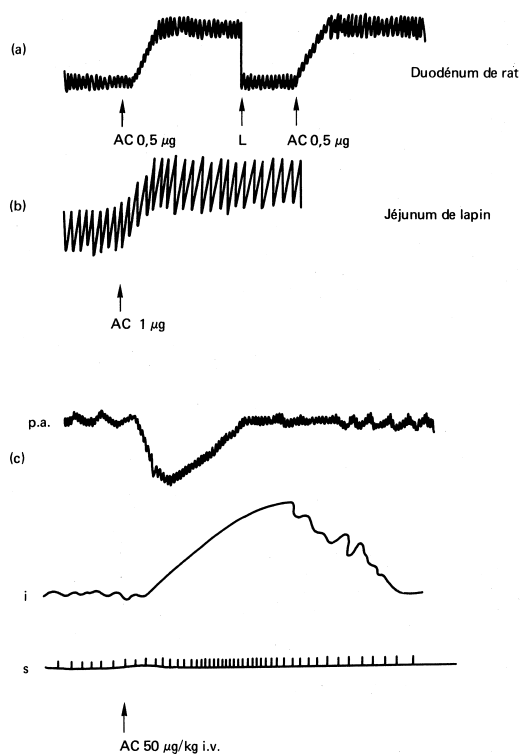


Fig. 1.3. a) et b) Tracés de péristaltisme intestinal *in vitro*. c) Tracés de pression artérielle (pa), péristaltisme intestinal (i), sécrétion salivaire (s) du chien. AC : acétylcholine.

PARASYMPATHOMIMÉTIQUES INDIRECTS

Les parasympathomimétiques indirects sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la pseudocholinestérase, enzymes responsables de l'hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique. Ils sont dits anticholinestérasiques. Ils provoquent l'accumulation de l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses et déterminent des symptômes muscariniques, nicotiques périphériques et centraux. Ils vont agir sur les organes innervés par les fibres parasympathiques, sur les jonctions neuromusculaires, sur les synapses centrales. Certains anticholinestérasiques utilisés en thérapeutique ont une action réversible (ésérine, néostigmine). D'autres sont des pesticides, des insecticides ou des toxiques de guerre très dangereux à action irréversible ou très lentement réversible.

Action sur l'acétylcholinestérase

Ils agissent par compétition avec l'acétylcholine, occupent le site actif de l'enzyme de façon lentement réversible ou irréversible.

Les carbamates (ésérine et néostigmine) présentent une analogie de structure avec l'acétylcholine. La distance entre le groupement estérasique et le groupement ammonium quaternaire ou amine tertiaire est dans les deux cas de 5 angströms. Les esters phosphorés, eux, agissent en phosphorylant le site estérasique d'une façon irréversible (fig. 1.4).

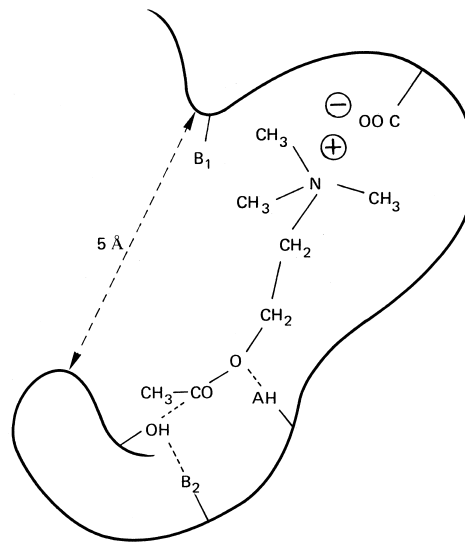


Fig. 1.4. Centres actifs de l'acétylcholine estérase selon KRUPKA.

AH : groupe acide ; B₁, B₂ : groupes basiques (pK 6,3 et 6,5) ; OH : hydroxyle de la sérine ; COO⁻ : site anionique (pK 9,2).

Effets muscariniques

Les anticholinestérasiques provoquent la bradycardie, l'hypotension, l'augmentation du péristaltisme intestinal, la bronchostriction, le myosis, la sudation et la salivation.

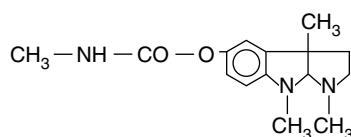
Effets nicotiniques

Les effets nicotiniques sont révélés en présence d'atropine. On observe une accélération cardiaque, une diminution du tonus intestinal, une légère hypertension par action sur la médullosurrénale qui sécrète de l'adrénaline.

Effets sur la transmission neuromusculaire

L'injection intra-artérielle d'anticholinestérasique détermine des fibrillations, des fasciculations et des secousses des muscles striés atteints. A dose forte apparaissent des tremblements et même des convulsions. L'augmentation du tonus musculaire strié est utilisée dans la myasthénie grave. De plus, les anticholinestérasiques antagonisent l'effet paralysant de la d-tubocurarine et des pachycurares mais augmentent la paralysie provoquée par les curarisants acétylcholinomimétiques.

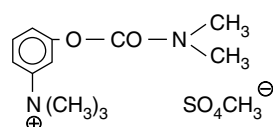
Ésérine



L'ésérine ou physostigmine, alcaloïde retiré de la fève de Calabar, *Physostigma venenosum*, Légumineuse, présente dans sa formule un radical carbamate et deux fonctions pyrrolidine N-méthylées. Lœwi et Navratil avaient montré que son action était due à l'inhibition de la cholinestérase. En effet, l'ésérine qui possède des propriétés parasympathomimétiques perd ces propriétés lorsqu'on sectionne et laisse dégénérer les fibres nerveuses, par exemple, les nerfs ciliaires courts qui innervent le sphincter irien. Après énervation du sphincter irien on n'observe plus de contraction de ce dernier (myosis) sous l'influence de l'ésérine, ce qui prouve que l'ésérine n'est pas douée par elle-même de propriétés parasympathomimétiques directes.

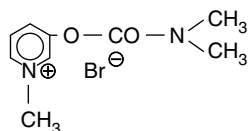
Une expérience classique démontre la potentialisation de l'acétylcholine par l'ésérine. Le muscle dorsal isolé de sangsue, placé dans un liquide de survie se contracte mille fois plus fortement en présence d'acétylcholine et d'ésérine qu'en présence d'acétylcholine seule. Chez le chien, une dose IV de 0,1 mg/kg d'ésérine décuple l'action hypotensive de l'acétylcholine. Sur le cœur l'ésérine produit un ralentissement des battements par action muscarinique; cette action est inhibée par l'atropine et remplacée par une accélération cardiaque. Sur l'intestin, l'ésérine détermine une augmentation du péristaltisme. Sur l'œil, elle provoque en une demi-heure du myosis, un spasme de l'accommodation et une diminution de la pression intraoculaire.

On a utilisé, dans le glaucome, un collyre à 0,5 % sous forme de salicylate d'ésérine; son aminoxyde (génésérine) moins toxique et aussi actif est administré à la dose de 1 à 3 mg *per os* dans les troubles gastro-intestinaux, l'hypochlorhydrie et l'insuffisance digestive.

Néostigmine. Prostigmine

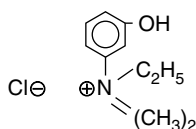
La néostigmine est le méthylsulfate de diméthylcarbamate de méthahydroxyphényl-triméthylammonium. Elle a été introduite en thérapeutique à la suite des travaux de Stedman sur les relations constitution-action des dérivés de l'ésérine, démontrant l'intérêt du groupement carbamate et de la fonction amine tertiaire ou ammonium quaternaire. La néostigmine est caractérisée par la rapidité de son action. Par rapport à l'ésérine, elle est dépourvue d'action centrale parce qu'elle ne traverse pas la barrière hémato-méningée (ion ammonium); elle est moins active sur l'œil, le cœur, la pression artérielle, moins toxique, mais plus active sur l'intestin et la vessie.

Elle est utilisée dans l'atonie vésicale et l'atonie intestinale postopératoires aux doses de 0,5 à 1 mg en s.c. Elle est prescrite aux doses quotidiennes de 15 mg *per os* dans la myasthénie grave, maladie caractérisée par une paralysie des mouvements volontaires avec ptose palpébrale, vision trouble, difficultés d'élocution et paralysie respiratoire. Dans cette maladie la quantité d'acétylcholine synthétisée à la jonction neuromusculaire serait insuffisante, ou, encore, la plaque motrice deviendrait moins sensible au neuromédiateur; par un mécanisme d'auto-immunisation, l'organisme sécréterait des anticorps qui se fixeraient sur la plaque motrice. Elle est inscrite sur la liste de l'OMS.

Pyridostigmine. Mestinon

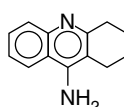
La pyridostigmine est le carbamate de méthylpyridinium, analogue structural de la néostigmine dont elle possède les actions mais plus durables et plus progressives. Elle est utilisée dans la myasthénie grave *per os* aux doses de 0,12 à 0,48 g/j. Elle est portée sur la liste complémentaire de l'OMS.

D'autres anticholinestérasiques sont proposés dans la myasthénie grave, comme l'**ambénonium**, *Mytelase*, avec les mêmes contre-indications que la néostigmine.

Édrophonium

L'édrophonium dépourvu d'ester carbamique est l'hydroxyphényléthyl diméthylammonium. Il démontre que la seule action sur le site anionique de l'enzyme peut entraîner son inhibition. Il est utilisé comme agent de diagnostic, reconnu par l'OMS, dans la myasthénie grave et comme antagoniste des curarimimétiques. Il n'a plus qu'un rôle de réactif pharmacologique.

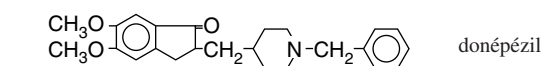
Tacrine



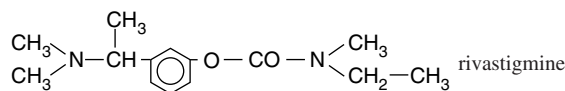
La tacrine, aminotétrahydroacridine, est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase. Lipophile, elle traverse la barrière hémato-méningée. D'abord proposée comme antagoniste des pachycurares, elle est maintenant indiquée dans la maladie d'Alzheimer, caractérisée par une aphasie, une agnosie et une apraxie, survenant chez le vieillard par dégénérescence des neurones centraux avec déficit de l'acétylcholine et excès de glutamate.

Les voies cholinergiques vers l'hippocampe et le cortex sont atteintes. A l'autopsie, on observe une altération des neurofibrilles, une dégradation de la protéine associée aux microtubules dite protéine « Tau », la présence de « plaques séniles » formées d'un polypeptide β amyloïde de 4,2 kDa. Elle est administrée à la dose de 25 à 125 mg/j *per os*. Elle induit l'éveil et l'activité du patient. Elle provoque une cytolyse hépatique réversible à l'arrêt du traitement, une bradycardie, des larmoiements, des diarrhées.

Deux inhibiteurs réversibles lipophiles de l'acétylcholinestérase ne présentent pas d'hépatotoxicité, ce sont le **donépézil**, *Aricept*, dérivé de la pipéridine, et la **rivastigmine**, *Exelon*, dérivé d'un carbamate. Ils sont préférés à la tacrine. Le donépézil est administré à la dose orale journalière de 5 à 10 mg, la rivastigmine de 3 à 6 mg. Ils présentent les effets d'éveil et d'activité du patient et les effets secondaires des inhibiteurs des cholinestérases : bradycardie, diarrhées, etc.



donépézil



rivastigmine

La **galantamine**, *Reminyl*, autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase est préconisée aux doses de 8 à 16 mg/j *per os*.

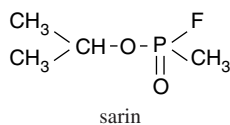
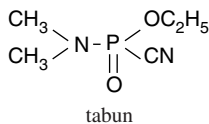
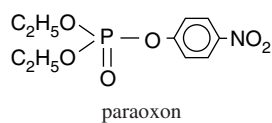
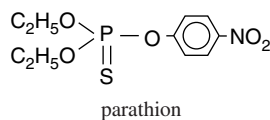
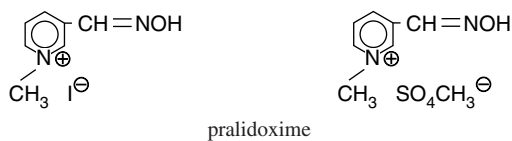
Esters phosphoriques

Le type des esters phosphoriques anticholinestérasiques est la fluostigmine ou diisopropylfluorophosphate (DFP). Ces esters inhibent les cholinestérases en phosphorylant le site estérophile de l'enzyme. La liaison du phosphate avec l'enzyme s'hydrolyse très lentement. Les troubles qui apparaissent sont de trois ordres :

- muscariniques : myosis, chromodacryorrhée (larmes rouges), broncho-spasme, bradycardie, sécrétion salivaire, borborygmes, diarrhée, ténésme ;
- nicotiniques et neuromusculaires : myoclonie et paralysie respiratoire ;
- centraux : anxiété, vertiges, convulsions.

Ces troubles sont en partie levés par l'atropine. Parmi les antidotes de synthèse on connaît la pralidoxime, retenue par l'OMS, qui réactive les cholinestérases périphériques mais n'agit pas sur le cerveau. On utilise l'iodométhylate de pralidoxime (PAM, USA) et le méthylsulfate de pralidoxime (contrathion, France). Les organophosphorés, en outre, entraînent une démyélinisation et une paralysie progressive. Le **parathion** et le **paraoxon** sont des insecticides. Le **tabun** et le **sarin** sont des toxiques de guerre.

De nombreuses autres formules d'esters phosphoriques toxiques sont tenues secrètes.



Méthodes d'études des parasympathomimétiques indirects

Sur *organe isolé*, on étudie l'augmentation du tonus musculaire du muscle droit abdominal de grenouille (rectus abdominis), la contraction du muscle dorsal de sangsue, l'accroissement du tonus de base et du péristaltisme du duodénum de rat.

Sur *animal entier*, on observe le myosis provoqué par dépôt sur la cornée de la souris d'une solution de parasympathomimétique. On mesure au micromètre le diamètre pupillaire. Chez le chien, après avoir placé une canule dans le canal salivaire, on mesure le volume de salive émise (hypersécrétion salivaire). L'enregistrement de la pression artérielle démontre une hypotension levée par l'atropine.

2

PARASYMPATHOLYTIQUES ET SPASMOLYTIQUES

Les parasympatholytiques inhibent les effets de la stimulation du système parasympathique et antagonisent les effets muscariniques déterminés par l'injection d'acétylcholine et autres parasympathomimétiques. Ils sont aussi appelés anticholinergiques.

Les parasympatholytiques s'opposent au fonctionnement des glandes et muscles innervés par le système parasympathique. Comme la plupart des organes ont une double innervation, sympathique et parasympathique, l'inhibition de l'innervation parasympathique fait prédominer l'action sympathique. Ainsi, sur le système nerf ciliaire court-iris et muscle ciliaire, l'effet parasympatholytique se manifeste par de la mydriase et une paralysie de l'accommodation ; sur la glande salivaire sous-maxillaire innervée par la corde du tympan, on observe une paralysie de la sécrétion ; sur les organes innervés par le nerf pneumogastrique, cœur, poumons, tube digestif, on note respectivement une tachycardie, un relâchement des muscles bronchiques, une paralysie des fibres lisses intestinales.

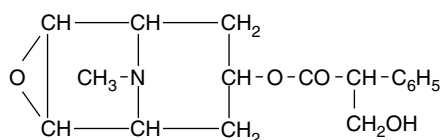
Néanmoins, toutes les innervations cholinergiques ne sont pas inhibées par les parasympatholytiques : les vaisseaux de la glande sous-maxillaire se dilatent ; la vessie innervée par le nerf pelvien, l'utérus innervé par le nerf hypogastrique se contractent ; chez certaines espèces animales, les fibres lisses du tube digestif se contractent.

Un grand nombre des effets parasympathomimétiques est caractérisé par une contraction : contraction d'un sphincter, d'une fibre musculaire lisse. Dès lors, le résultat de l'action d'un parasympatholytique est la levée d'un spasme. C'est pourquoi les parasympatholytiques sont des spasmolytiques ou des antispasmodiques dont l'action porte sur le neuromédiateur, l'acétylcholine. Ils sont dits spasmolytiques neurotropes. Les spasmolytiques lèvent ou préviennent le spasme musculaire d'un organe viscéral.

Certains spasmolytiques ne sont pas parasympatholytiques et n'ont pas d'action antimuscarinique. Leur action porte sur la fibre musculaire lisse et non sur le neuromédiateur : ils sont dits spasmolytiques musculotropes.

Le type des spasmolytiques neurotropes est l'atropine ; le type des spasmolytiques musculotropes est la papavérine.

Atropine



L'atropine est un alcaloïde retiré de la belladone, *Atropa belladonna*, Solanacée. Ester du tropanol et de l'acide tropique, elle est la forme racémique tandis que l'hyoscyamine est la forme lévogyre. On peut reconnaître dans le tropanol, la condensation d'un cycle pyrrolidine et d'un cycle piperidine.

L'atropine est un antagoniste cholinergique M_1 et M_2 .

Action sur le système nerveux central

L'atropine agit sur le cortex, à forte dose, et provoque une excitation qui se traduit par de l'ivresse, du délire, des hallucinations, de l'hyperthermie.

À dose faible, elle entraîne la synchronisation de l'électrocorticogramme et la désynchronisation du tracé hippocampique. Elle inhibe les actions désynchronisantes de l'ésérine et de l'amphétamine.

Elle est douée de propriétés antiparkinsoniennes par dépression du système pallidostrié. Elle s'oppose au mal des transports.

En psychopharmacologie son action est complexe : elle accélère l'apprentissage des réflexes conditionnés, antagonise leur extinction, mais elle diminue les performances du rat dans un labyrinthe.

Action sur le système nerveux autonome

L'atropine s'oppose aux effets muscariniques de l'acétylcholine.

Sur l'œil, elle provoque une mydriase passive périphérique par paralysie du sphincter irien et de la cycloplégie (immobilité des yeux, pupilles fixes et dilatées); la pression intraoculaire augmente car le relâchement des muscles ciliaires induit l'obstruction de l'entrée du canal de Schlemm.

Sur le cœur, l'atropine supprime la bradycardie induite par l'acétylcholine, la pilocarpine et l'ésérine et la bradycardie réflexe adrénalinique. Elle entraîne une tachycardie et elle accroît le débit sanguin des vaisseaux coronaires.

Sur les vaisseaux, elle détermine une constriction périphérique et une légère hypertension. Aux fortes doses, elle est hypotensive.

Sur les bronches, elle prévient le bronchospasme à l'acétylcholine, elle est bronchodilatatrice et elle tarit la sécrétion bronchique.

Sur le tube digestif, elle diminue le tonus et les mouvements péristaltiques du tractus gastro-intestinal et de la vésicule biliaire; elle s'oppose aux effets contracturants de l'acétylcholine sur ces organes, mais non de l'histamine. Elle tarit la sécrétion salivaire (sensation de sécheresse de la bouche), elle diminue la sécrétion gastrique et la sécrétion biliaire.

L'atropine diminue la sécrétion sudorale. Elle réduit les contractions utérines et vésicales.

À dose toxique, l'atropine entraîne la mort par dépression respiratoire et asphyxie.

Utilisation thérapeutique

L'atropine est retenue par l'OMS, utilisée comme antispasmodique dans la constipation due à des spasmes, dans les colites ulcéreuses, les dysenteries, dans les coliques hépatiques et néphrétiques, dans la rétention d'urine, dans les toux d'irritation (coqueluche). Elle est préconisée comme antiulcéreux dans les ulcères gastro-duodénaux, comme anhidrotique dans les sueurs profuses des tuberculeux, comme antiparkinsonien. Elle est employée comme régulateur cardiaque dans la bradycardie sinusale et nodale (maladie du pouls lent) et dans la syncope cardiaque primitive de l'anesthésie générale. Elle est administrée aux doses de 0,25 à 0,5 mg *per os*, par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, sous forme de sulfate. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

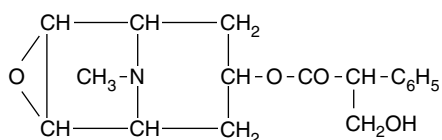
Elle est utilisée en collyre à 1 % comme mydriatique pour examen du fond d'œil.

L'atropine est responsable des effets des préparations galéniques à base de belladone.

Elle est contre-indiquée dans le glaucome par fermeture d'angle et les rétentions d'urine par hypertrophie de la prostate.

On utilise également la génatropine dérivé N-oxyde de l'atropine (3-6 mg/j), moins toxique, l'homatropine, ester phénylglycolique du tropanol, dont l'action est plus brève que celle de l'atropine, pour les examens ophtalmiques (collyre à 1 % et pour lever le spasme de l'accommodation, l'hysocamine, isomère gauche de l'atropine, deux fois plus active que l'isomère dextrogyre, aux doses de 0,1 à 0,5 mg sous forme de sulfate, chlorhydrate, bromhydrate.

Scopolamine



La scopolamine ou hyoscine, alcaloïde retiré de la jusquiame noire *Hyoscyamus niger*, Solanacée, est l'ester lévogyre de l'acide tropique et du scopanol; son racémique est appelé atropine. Elle possède les propriétés parasympatholytiques périphériques de l'atropine. Elle produit une dépression du système nerveux central, avec ataxie et sommeil. Elle déprime les centres respiratoires bulbaire. Elle accroît les réflexes médullaires. On l'a utilisée dans la maladie de Parkinson pour son action anticholinergique centrale sur le système pallidostrié, aux doses orales de 0,1 à 0,5 mg/j pouvant aller jusqu'à 5 à 10 mg.

Elle est associée à la morphine comme préanesthésique et à divers antihistaminiques comme antinauséeux dans le mal des transports.

Le *Scopoderm* est un dispositif transdermique de délivrance de la scopolamine en prévention du mal des transports.

SPASMOLYTIQUES NEUROTROPES

Les spasmolytiques neurotropes sont des composés de synthèse qui agissent sur les spasmes par effet anticholinergique mais qui ne possèdent pas toutes les propriétés de l'atropine. Aux doses où ils sont spasmolytiques, les effets parasympholytiques sont atténués : sécheresse de la bouche, constipation, dyspnée, cycloplégie, mydriase, tachycardie. Expérimentalement, ils lèvent les spasmes provoqués par l'acétylcholine mais non les spasmes déterminés par le chlorure de baryum.

Ils sont indiqués comme antisécrétoires dans l'ulcère gastro-duodéal, comme spasmolytiques dans les coliques hépatiques, néphrétiques, les diarrhées spasmodiques.

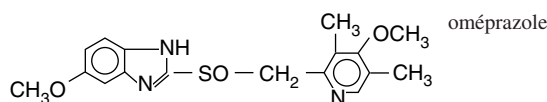
Ils sont contre-indiqués dans le glaucome par fermeture d'angle et les rétentions urinaires par hypertrophie de la prostate, comme les autres atropiniques.

Le **clidinium** est un spasmolytique neurotrope associé au chlordiazépoxide (*Librax*).

Les spasmolytiques neurotropes ont été supplantés par les inhibiteurs de la pompe à protons dont le premier est l'oméprazole.

L'**oméprazole**, *Mopral*, diminue la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes de la muqueuse stomacale en inhibant l'ATP-ase membranaire qui induit l'échange entre l'ion potassium et l'ion hydrogène nécessaire à la formation d'acide chlorhydrique. Il agit au stade ultime suscité par l'intervention de l'acétylcholine, de l'histamine, de la gastrine.

L'oméprazole est prescrit dans les ulcères gastro-duodénaux à la dose orale quotidienne de 20 mg.



D'autres inhibiteurs de la pompe à protons sont proposées :

- le **lansoprazole**, *Lanzor* ;
- le **pantoprazole**, *Inipompe*.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés aux antibiotiques clarithromycine et amoxicilline dans les infections gastroduodénales à *Helicobacter pylori*.

SPASMOLYTIQUES MUSCULOTROPES

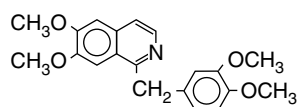
Les spasmolytiques musculotropes ou spasmolytiques papavériniques ne sont pas parasympholytiques. Ils lèvent le spasme de la fibre lisse provoqué par le chlorure de baryum, poison musculaire. Ils ne présentent pas les effets latéraux des spasmolytiques neurotropes : sécheresse de la bouche, constipation,

troubles de l'accommodation, mydriase et tachycardie. Ils sont indiqués dans les spasmes du tube digestif, des voies biliaires (coliques hépatiques), de l'uretère (coliques néphrétiques), de l'utérus (dysménorrhées). Certains anti-parkinsoniens de synthèse, les dérivés nitrés, les antihistaminiques, l'ion magnésium sont des antispasmodiques musculotropes.

Certains composés de synthèse possèdent des propriétés musculotropes et neurotropes. On dit qu'ils sont ambivalents.

Le type des spasmolytiques musculotropes est la papavérine.

Papavérine



La papavérine est un alcaloïde isoquinoléique de l'opium, retiré du *Papaver somniferum*, Papavéracée.

Sur le cœur, la papavérine présente une action stimulante modérée; elle augmente le travail du cœur et son besoin en oxygène; elle modifie le rythme cardiaque; à forte dose, elle entraîne un ralentissement de la conduction.

Sur les vaisseaux, elle dilate les coronaires, lève le spasme des artérioles du cœur, des poumons, du cerveau d'où son intérêt dans les thromboses et les embolies pulmonaires et cérébrales.

Sur l'appareil respiratoire, elle est douée d'une légère action stimulante, elle empêche le spasme des fibres lisses musculaires bronchiques.

Sur le tube digestif, c'est un spasmolytique des fibres lisses de l'intestin et des voies biliaires.

Elle lève le spasme des fibres lisses de l'uretère.

Cette action spasmolytique serait due à une inhibition de la phosphodiesterase, ce qui entraînerait une accumulation d'AMP cyclique. Celui-ci s'oppose à l'entrée du calcium dans la fibre lisse.

La papavérine possède un léger effet analgésique et anesthésique local.

Elle est indiquée aux doses orales journalières de 0,06-0,30 g et par voie intraveineuse lente à la dose de 100 mg, dans les spasmes digestifs, gastro-intestinaux et des voies biliaires, dans les spasmes vasculaires périphériques, dans l'asthme, en aérosol, associée à l'adrénaline.

Par voie intraveineuse, elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque.

Des esters de l'acide méthoxybenzoïque sont proposés comme spasmolytiques musculotropes dans les spasmes du tube digestif et des voies biliaires : **méhévérine** ou *Duspatalin* et **trimébutine** ou *Débridat*.

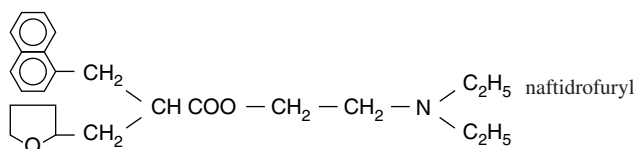
Le pinavérium, *Dicétel*, dérivé ammonium quaternaire, est un antispasmodique musculotrope pur, d'action locale. Il réduit les mouvements calciques

entrant dans la cellule, en bloquant le canal par où transite l'ion. Il induit une relaxation du tube digestif. Il est préconisé dans le syndrome du côlon irritable à la dose de 50 à 150 mg/j par voie orale.

Le **tiémonium**, dérivé morpholinium, est un antispasmodique musculotrope et neurotrope qui est associé au métamizole (noramidopyrine) dans la *Viscéralgine Forte*, préconisée dans les spasmes du tube digestif, les coliques hépatiques et néphrétiques et diverses douleurs aiguës.

AUTRES SPASMOLYTIQUES

Plusieurs relaxants de la fibre lisse vasculaire sont utilisés pour améliorer l'irrigation régionale. Parmi eux, citons le naftidrofuryl, ester de l'acide isobutyrique substitué et du diéthylaminoéthanol.



Le **naftidrofuryl**, *Praxilène*, possède des propriétés anesthésiques locales, comme la procaine dont il se rapproche, et des propriétés vasodilatatrices par action sympatholytique. De plus il active la succinodeshydrogénase et augmente l'ATP et le glucose des régions ischémisées. Il est utilisé dans la maladie de Raynaud et l'insuffisance vasculaire cérébrale aux doses de 0,10 à 0,20 g/j *per os*. On rapporte une partie de ses propriétés à son action antagoniste sur les récepteurs 5 HT₂ des plaquettes sanguines et des fibres lisses vasculaires.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES PARASYMPATHOLYTIQUES ET SPASMOLYTIQUES

In vivo

Sur le *chien endormi*, on vérifie que les parasympatholytiques inhibent les effets hypotenseurs de la stimulation du bout périphérique du nerf pneumogastrique ou de l'injection d'acétylcholine. Sur le même animal, on introduit, après laparotomie, un ballonnet dans une anse intestinale. Ce ballonnet rempli de sérum physiologique est relié à un système enregistreur de la pression intraluminaire. L'injection d'acétylcholine détermine une augmentation du péristaltisme intestinal, inhibée par un spasmolytique neurotrope.

On provoque chez le *rat* des ulcères de la paroi gastrique par ligature du pylore (ulcère de Shay), par immobilisation (ulcère de contrainte) ou par injection de réserpine. On opère sur des groupes de rats qui ont reçu le spas-

22 Parasympatholytiques et spasmolytiques

molytique anticholinergique par comparaison avec des animaux ne recevant que du sérum physiologique.

Après sacrifice des rats, on prélève les estomacs, on les fend, on les étale et on compte le nombre de points hémorragiques présents sur la paroi gastrique. On détermine la dose de spasmolytique neurotrope qui diminue de 50 % l'apparition des points hémorragiques.

Dans l'ulcère de Shay, le liquide gastrique s'accumule et on peut doser l'acide chlorhydrique formé en quelques heures en présence et absence de parasympatholytique.

Les effets ulcérogènes sont antagonisés, non seulement par les spasmolytiques neurotropes mais aussi par les neuroleptiques, l'un des plus actifs étant le métoclopramide (*Primpéran*).

In vitro

Sur le *duodénum de rat* ou le *jéjunum de lapin*, placés en survie dans une cuve contenant du liquide de Tyrode à 37 °C, on recherche la dose de parasympatholytique qui réduit l'effet d'une dose d'acétylcholine (1 µg) à l'effet d'une dose moitié moindre. Autrement dit, on recherche la dose efficace 50 (DE 50) du spasmolytique neurotrope.

Sur le duodénum isolé de rat, on recherche la DE 50 d'un spasmolytique musculotrope à l'égard d'une dose contracturante de chlorure de baryum (0,4 mg).

Le chlorure de baryum bloque les canaux potassiques ATP dépendants.

Sur la *vésicule biliaire* pleine du cobaye, placée dans une cuve contenant du liquide de tyrode à 37 °C, on recherche la dose efficace 50 de spasmolytique à l'égard de l'agent contracturant (fig. 2.1).

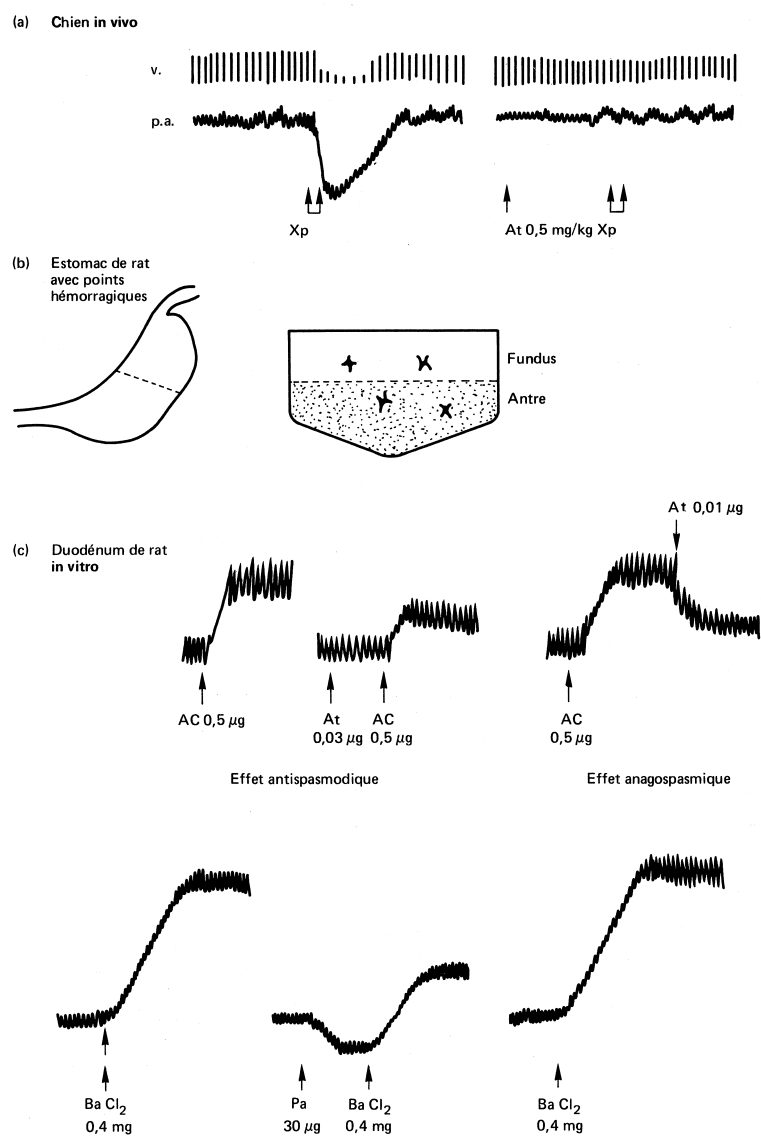


Fig. 2.1. Schémas des essais pharmacologiques des spasmolytiques.

v : mécanogramme du ventricule ; p.a. : pression artérielle ; Xp : stimulation du bout périphérique du pneumogastrique ; AC : acétylcholine ; At : atropine ; Pa : papavérine.

3 | SYMPATHOMIMÉTIQUES

Les sympathomimétiques sont des médicaments qui reproduisent les effets de la stimulation des nerfs sympathiques à des degrés divers. Les sympathomimétiques directs agissent sur la fibre musculaire lisse et présentent une action sur l'animal réserpiné. Le type en est l'adrénaline. Les sympathomimétiques indirects agissent par la libération du neuromédiateur, la noradrénaline, à la terminaison périphérique et perdent leurs propriétés sur l'animal réserpiné. Cette classe est représentée par l'éphédrine.

Les effets de la stimulation des organes innervés par le sympathique sont divers, excitants ou inhibiteurs. On a été amené à distinguer des récepteurs de nature différente et des sympathomimétiques plus actifs sur certains récepteurs que sur d'autres.

Récepteurs adrénergiques

A la suite d'une étude des antagonistes de l'adrénaline tels que l'ergotamine, la dibénamine et la dibenzylamine, Ahlquist (1948) a postulé la présence de deux types de récepteurs sur la même cellule effectrice : des récepteurs α et des récepteurs β . L'activation des récepteurs α détermine la vasoconstriction, la contraction de l'utérus, du dilatateur irien, du muscle pilomoteur, de la membrane nictitante, la sécrétion de la glande salivaire sous-maxillaire, le relâchement de l'intestin, une augmentation du glucose, de l'acide lactique et du potassium dans le sang, une libération de rénine et une diminution de la sécrétion d'insuline. L'augmentation de la glycémie est due à une glycogénolyse hépatique. L'activation des récepteurs β provoque une augmentation de la fréquence et de la force des battements cardiaques (effets chronotrope et inotrope positifs), la vasodilatation, le relâchement de l'utérus, de l'intestin, des muscles bronchiques, la sécrétion de la glande salivaire sous-maxillaire, une activation métabolique avec augmentation de la consommation d'oxygène, de la lipolyse, de la glycogénolyse musculaire, avec augmentation du glucose et de l'acide lactique sanguins, et libération de rénine.

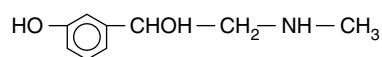
L'étude des inhibiteurs des effets bêta a conduit à concevoir l'existence de deux catégories de récepteurs β , les récepteurs β_1 et les récepteurs β_2 . Les récepteurs β_1 , principalement cardiaques, sont responsables des effets chronotrope et inotrope positifs et du relâchement des fibres lisses du tractus gastro-intestinal. La sécrétion de rénine comme la sécrétion de l'humeur aqueuse sont augmentées par stimulation des récepteurs β_1 . L'activation des récepteurs β_2 amène le relâchement des fibres lisses des vaisseaux, des bronches, de l'utérus par stimulation de l'adénylcyclase qui favorise la formation d'AMP cyclique à partir d'ATP, tout comme dans le lymphocyte, doté de récepteurs β_2 . La sécrétion d'insuline est déterminée par les récepteurs β_2 . La glycogénolyse dépend des 2 types de récepteurs β . Un troisième type de récepteurs, les récepteurs β_3 gouvernent la lipolyse.

La découverte des antihypertenseurs agonistes alpha-adrénergiques a suscité l'hypothèse de deux sortes de récepteurs α . Les récepteurs α_1 seraient postsynaptiques. Leur stimulation provoquerait la vasoconstriction. Les récepteurs α_2 seraient présynaptiques, situés sur la membrane de la terminaison du neurone sympathique. Leur stimulation provoquerait une diminution de la libération de la noradrénaline dans la fente synaptique interneuronale dans le système sympathique du cerveau.

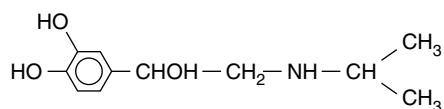
Le récepteur α_1 est couplé à une protéine G_q , activatrice de la phospholipase C. Le récepteur α_2 est couplé à une protéine G_i , inhibitrice de l'activation de l'adénylate cyclase. Les récepteurs β sont couplés à une protéine G_s activatrice de l'adénylate cyclase.

En outre, leur activation détermine l'inhibition de la libération de rénine et l'inhibition de l'hormone de stimulation des mélanocytes (fig. 3.1).

L'activation des récepteurs α ou β par les agonistes adrénergiques dépend de leur structure chimique. Il se formerait entre le récepteur α et l'agoniste α une paire d'ions; entre le récepteur β et l'agoniste β interviendrait une chélation avec un ion métallique (fig. 3.2). Le type des activateurs α est la **phényléphrine**, le type des activateurs β est l'**isoprénaline**.



phényléphrine



isoprénaline

L'adrénaline est ambivalente, elle active les récepteurs α et les récepteurs β . La noradrénaline a un effet α qui prédomine sur l'effet β . A l'égard des effets α on classe les agonistes dans l'ordre décroissant adrénaline, noradrénaline, isoprénaline. À l'égard des effets β l'ordre devient : isoprénaline, adrénaline, noradrénaline.

Certains de ces récepteurs ont été identifiés par la liaison qu'ils contractent avec des agonistes ou des antagonistes radiomarqués appelés « ligands ». Par des méthodes d'étude de la liaison, *binding*, on a localisé ces récepteurs sur la membrane cellulaire.

Action centrale et ganglionnaire des catécholamines

Rappelons le rôle de neuromédiateur du système extrapyramidal de la dopamine dans les corps striés, de la noradrénaline dans l'hypothalamus entraînant la réaction d'éveil, favorisant la prise de nourriture, modifiant l'effet analgésique.

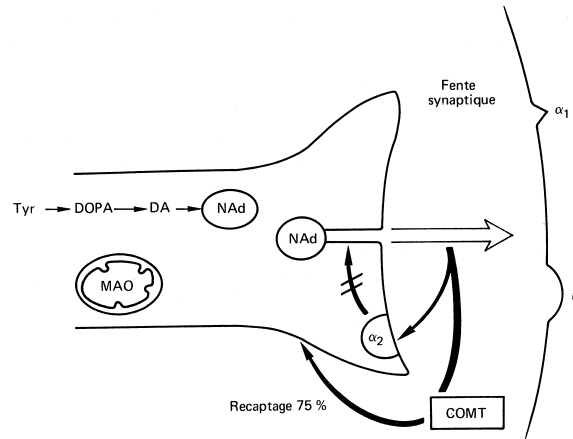


Fig. 3.1. Schéma des récepteurs pré- et postsynaptiques noradrénergiques.

MAO : mono-aminoxidase mitochondriale ; COMT : catéchol O-méthyl transférase ; $\parallel \rightarrow$: effet inhibiteur.

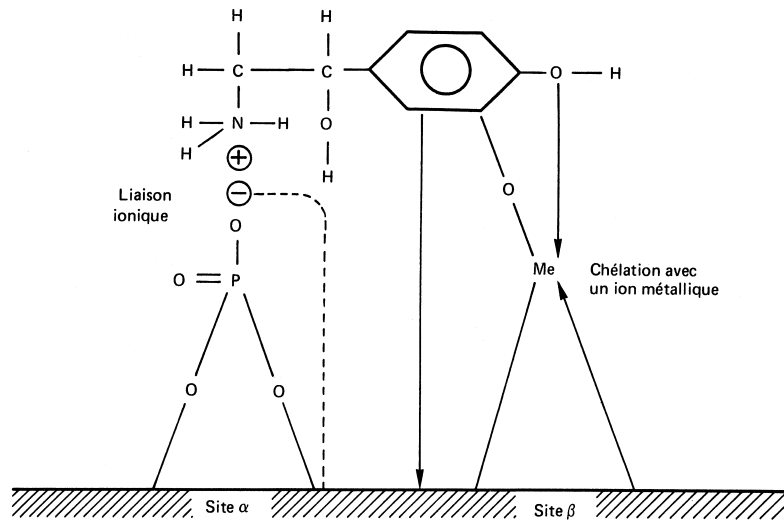


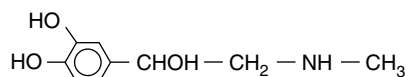
Fig. 3.2. Schéma de la liaison de l'agoniste aux récepteurs adrénergiques.

Au niveau ganglionnaire, la noradrénaline inhibe la libération de l'acétylcholine des fibres cholinergiques par action sur les récepteurs α . La transmission ganglionnaire est facilitée par effet β et inhibée par effet α .

Au niveau de la terminaison nerveuse noradrénergique, la noradrénaline inhibe sa propre libération (par action sur le récepteur présynaptique α_2). Les adrénolytiques α_1 accroissent la libération de noradrénaline à la terminaison nerveuse.

SYMPATHOMIMÉTIQUES ALPHA ET BÊTA-ADRÉNERGIQUES

Adrénaline



L'adrénaline, dérivée du pyrocatechol, est l'hormone de la médullosurrénale. L'isomère gauche, naturel, est le plus actif.

Action sur le système nerveux autonome

L'adrénaline reproduit les effets de la stimulation du sympathique : tachycardie, hypertension, mydriase, relâchement de l'intestin, ralentissement des sécrétions, constriction rénale, diminution de la diurèse.

Action sur le cœur

L'action cardio-vasculaire est complexe. À faible dose, l'adrénaline provoque une augmentation de la force des contractions cardiaques, un accroissement de la fréquence cardiaque, une dilatation des vaisseaux périphériques avec hypotension (0,5 µg/kg chez le chien).

À dose moyenne, elle a un effet chronotrope et inotrope positif avec augmentation du débit coronarien et du débit cardiaque par accroissement du retour veineux.

À dose forte (5 µg/kg chez le chien), l'effet inotrope et chronotrope positif persiste mais le débit cardiaque chute. L'excitabilité cardiaque augmente, la période réfractaire s'abrège. Il en résulte de la tachycardie, des extrasystoles, de la fibrillation ventriculaire. De plus apparaissent des points de stimulation ectopiques, favorisés par les solvants chlorés, le cyclopropane et inhibés par les adrénolytiques alpha.

Le tracé de pression artérielle chez le chien montre une phase d'hypertension avec accélération cardiaque, puis une bradycardie accompagnée d'extrasystoles, une hypotension réflexe et un retour à la normale. La bradycardie et les extrasystoles sont mises en jeu par la stimulation des zones barosensibles cardio-aortiques (nerf de Cyon) et sino-carotidiennes (nerf de Hering). Le centre bulbaire cardiomodérateur entraîne une bradycardie par un influx conduit par le nerf pneumogastrique (fig. 3.3).

La section des nerfs de Hering et des troncs vago-sympathiques chez le chien, ou l'injection d'atropine, parasympatholytique, suppriment la bradycardie, les extrasystoles et l'hypotension réflexe. Ne subsistent que la tachycardie et l'hypertension.

Sur le cœur isolé de lapin perfusé selon la méthode de Langendorff, l'adrénaline provoque une accélération des battements cardiaques et une augmentation de leur amplitude. Le débit coronaire de liquide de perfusion est accru par suite de la coronarodilatation.

Sur le cœur isolé de grenouille on constate une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements cardiaques.

In vitro comme *in vivo*, les effets de l'adrénaline ne s'épuisent pas par répétition des doses. Il n'y a pas de tachyphylaxie.

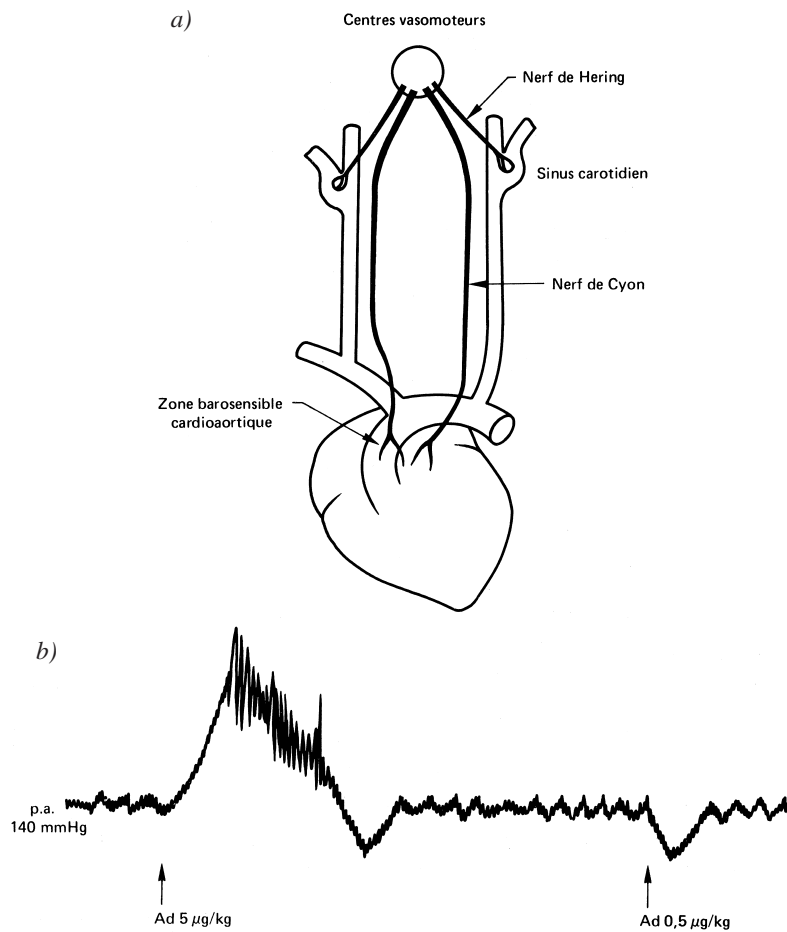


Fig. 3.3. a) Nerfs barosensibles chez le lapin.

b) Enregistrement de la PA chez le chien soumis à l'injection IV d'adrénaline.
p.a. : pression artérielle carotidienne ; noter la bradycardie et l'hypotension réflexe.

À dose toxique l'adrénaline détermine la mort par œdème pulmonaire chez l'homme, le chat, le cobaye, le lapin et par fibrillation cardiaque chez le chien.

Action sur la circulation périphérique

L'adrénaline, à faible dose détermine une vasodilatation périphérique; à dose moyenne, elle induit une vasoconstriction avec chasse du sang hors du territoire hépatosplanchnique; à dose forte, la vasoconstriction est telle que le volume sanguin apporté par le retour veineux est diminué.

L'adrénaline augmente le débit sanguin et la pression artérielle pulmonaires. Elle augmente le débit sanguin cérébral sans modifier la pression artérielle cérébrale. Elle diminue le débit sanguin rénal par suite de la vasoconstriction et réduit le volume total du rein, ce qui est démontré par pléthysmographie ou oncographie rénales.

La vasoconstriction périphérique est directement visible sur un organe richement vascularisé comme l'oreille du lapin albinos. Les fibres lisses des artérioles, des méta-artérioles et des veinules sont contractées, ce que l'on peut nettement distinguer sur l'intestin et le rein.

Expérimentalement, la vasoconstriction périphérique est mise en évidence sur un organe isolé : train postérieur de grenouille, train postérieur de cobaye ou de rat, oreille isolée de lapin.

Action sur la circulation coronaire

L'adrénaline détermine, par son effet β , une augmentation du débit coronaire et de la consommation d'oxygène par le myocarde. Normalement l'apport d'oxygène dépasse largement les besoins. Au cas où la circulation est insuffisante, dans les vaisseaux atteints par l'athérosclérose, la stimulation du métabolisme cardiaque peut entraîner une crise d'angine de poitrine (angor de l'effort). Les adrénolytiques bêta suppriment les actions stimulantes sur la consommation d'oxygène, la tachycardie et la vasodilatation coronaire.

Action sur l'œil

L'adrénaline provoque une exophtalmie. Elle entraîne la contraction du dilateur irien c'est-à-dire induit une mydriase active. Cette mydriase survient sur l'œil énucléé de grenouille ou sur l'œil de l'animal de laboratoire auquel on a extirpé le ganglion cervical supérieur ou le ganglion ciliaire.

L'adrénaline diminue la pression intraoculaire par diminution de la production d'humeur aqueuse et par augmentation du drainage par le canal de Schlemm.

L'adrénaline provoque la contraction de la paupière verticale ou 3^e paupière du chat, la membrane nictitante. Cet effet est souvent utilisé en expérimentation pour démontrer une action adrénérique.

Action sur la respiration

L'adrénaline ne stimule pas le centre respiratoire, contrairement à d'autres amines sympathomimétiques. Elle produit une apnée réflexe par stimulation du sinus carotidien. Elle dilate les bronches par un effet β de relâchement des fibres musculaires lisses.

Action sur l'utérus

L'adrénaline excite l'utérus de la lapine vierge et de la chatte gravide (effet sur les récepteurs α). Elle inhibe l'utérus de la ratte vierge, du cobaye et de la chatte (récepteurs β).

Action sur les muscles horripilateurs

L'adrénaline détermine une contraction des muscles horripilateurs, ce qui a pour effet d'épaissir la couche d'air isolante autour du corps.

Action sur les sécrétions

L'adrénaline diminue indirectement les sécrétions en diminuant, par vasoconstriction, l'irrigation des glandes concernées.

Elle augmente la sécrétion d'insuline, par effet β et activation de l'adénylcyclase.

Action sur les métabolismes

L'adrénaline stimule la glycogénolyse et la lipolyse. Elle augmente la consommation d'oxygène. L'augmentation de la glycogénolyse est due à l'activation de l'adénylcyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique (Sutherland et Rall, 1959). L'AMP cyclique active la phosphorylase, la triglycéride lipase et inhibe la glycogène-synthétase. L'AMP cyclique joue le rôle de second messager. Les prostaglandines empêchent l'activation de l'adénylcyclase par les catécholamines. Les anorexiques, la papavérine, la théophylline, la caféine, le diazoxide inhibent la phosphodiesterase qui transforme l'AMP cyclique en AMP linéaire. Ils augmentent ainsi localement le taux d'AMP cyclique et ses effets (fig. 3.4).

Emploi thérapeutique

L'adrénaline est employée comme hémostatique local sur la peau et les muqueuses, en solution à 1 ‰, comme décongestionnant des muqueuses dans les conjonctivites, les rhumes de foin, les rhinites allergiques, mais à la phase de vasoconstriction fait suite une phase de vasodilatation. Elle est inscrite sur la liste de l'OMS.

Elle est associée à la procaine pour diminuer la diffusion de l'anesthésique local. Elle est utilisée en injections sous-cutanées (1/10 à 1 mg) ou en pulvérisations laryngées dans l'asthme, le choc anaphylactique, les crises nitroïdes.

Elle est utilisée en urgence dans la syncope cardiaque de l'anesthésie sauf la syncope adrénalino-chloroformique, en injection sous-cutanée ou intraveineuse de 0,05 mL d'une solution à 1 ‰ (rinçure de seringue).

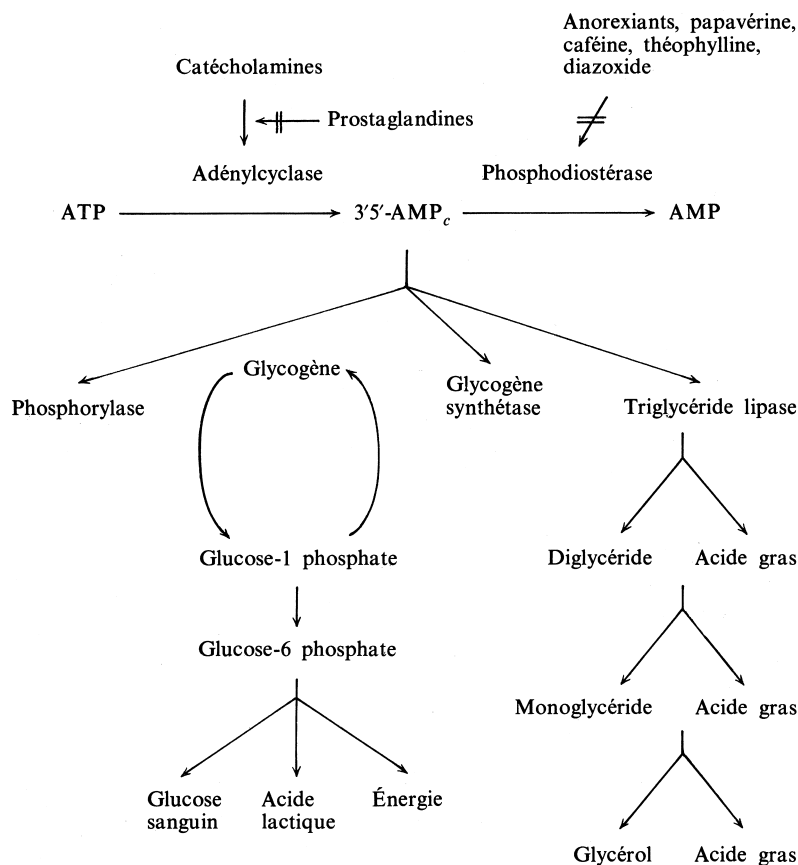
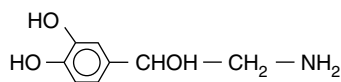


Fig. 3.4. Action des catécholamines sur l'AMP cyclique.
Actions synergiques et antagonistes des autres médicaments. ∇ effet antagoniste.

Noradrénaline



La noradrénaline, lévogyre, encore appelée levartérénol, est le neuromédiateur des fibres adrénergiques. La noradrénaline présente les mêmes propriétés que l'adrénaline avec des intensités différentes. La noradrénaline est plus active que l'adrénaline sur la vasoconstriction, sur la tachycardie (rapport des doses noradrénaline/adrénaline = 0,6 chez le chien). Elle est aussi active sur

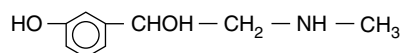
32 Sympathomimétiques

l'intestin de lapin (relâchement) et sur la contraction de l'utérus non gravide de lapine. Elle est 30 fois moins active sur l'utérus de ratte non gravide (relâchement) et 17 fois moins active sur la bronchodilatation chez le cobaye. Ses effets stimulants alpha sont plus marqués que ses effets stimulants bêta.

La noradrénaline est utilisée dans le traitement du choc cardio-vasculaire en perfusion lente dans du soluté glucosé, à la dose de 0,5 à 1 mg.

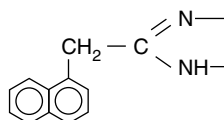
SYMPATHOMIMÉTIQUES ALPHA-ADRÉNERGIQUES

Phényléphrine. *Néosynéphrine*



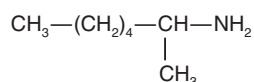
La phényléphrine est le sympathomimétique alpha type. Son effet vasoconstricteur est moins intense et plus prolongé que celui de la noradrénaline. Elle est considérée comme un agoniste adrénergique α_1 . Elle possède un effet cardiaque inotrope positif. Elle est utilisée dans les collapsus cardiaques à la dose de 5 à 10 mg en IM ou en perfusion lente IV et en collyre dans le glaucome ou les examens ophtalmiques.

Naphazoline

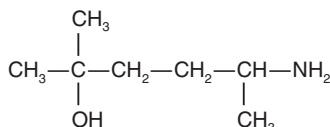


La naphazoline est un vasoconstricteur utilisé en pulvérisations nasales dans les rhinites, en solution à 1%. Son action est plus prolongée que celle de l'adrénaline. Elle est aussi utilisée en collyre associée aux antibiotiques, antiseptiques et anesthésiques locaux.

2-amino-heptane

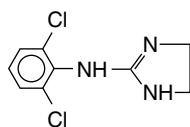


C'est un vasoconstricteur décongestionnant utilisé en solution à 1 % dans les rhinites.

Heptaminol. Hept-a-myl

L'heptaminol est un sympathomimétique actif dans le choc cardio-vasculaire et l'insuffisance cardiaque. Il renforce la systole, le tonus diastolique et le débit cardiaque. Il est utilisé en injections lentes intraveineuses aux doses de 0,10-0,45 g. Il est également préconisé comme défatigant dans les asthénies et comme correcteur des troubles des neuroleptiques aux doses orales journalières de 0,2 à 0,4 g (hypotension orthostatique).

L'heptaminol est associé à un vasodilatateur cérébral, la cinnarizine, dans les troubles de la sénescence (pertes de mémoire ou d'attention). L'association est dénommée *Sureptil*.

Clonidine. Catapressan

La clonidine, dichloro-2,6 phényl amino imidazoline, est un sympathomimétique agissant sur les récepteurs α_2 présynaptiques centraux car elle traverse la barrière hématoencéphalique. Elle est proche de la naphazoline (sympathomimétique α). Elle possède une action adrénergique α périphérique transitoire, entraînant une brève hypertension. Ensuite prédomine l'action agoniste α_2 centrale de régulation de la sécrétion de la noradrénaline par les neurones noradrénériques bulbaires, ce qui conduit à un ralentissement cardiaque, une chute du tonus sympathique, une diminution du débit sanguin cérébral, splanchnique, rénal et coronaire, une diminution persistante de la pression artérielle, ce qui en fait un antihypertenseur. Elle antagonise l'action hypertensive de l'imidazoline.

Elle tarit les sécrétions salivaire, gastrique et sudorale. Elle diminue l'activité de la rénine du plasma. Elle réduit la diurèse.

Elle provoque de la sédation et de l'asthénie.

Elle est utilisée comme antihypertenseur aux doses de 0,15 à 0,6 mg/j *per os*. L'effet s'installe en 2 à 3 semaines.

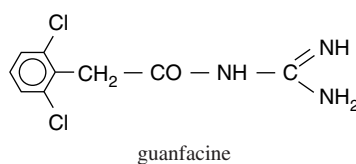
La clonidine donne de la somnolence et de la sécheresse de la bouche. Elle ne doit pas être associée à la guanéthidine ni aux ganglioplégiques, car on risque des poussées hypertensives. Elle peut provoquer un syndrome de Raynaud. Elle est contre-indiquée dans les états dépressifs.

On peut lui associer un diurétique qui potentialise son action antihypertensive.

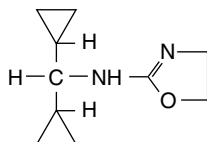
34 Sympathomimétiques

La clonidine diminue la sévérité de la crise d'abstinence morphinique : elle réduit les nausées, vomissements et diarrhées.

La **guanfacine**, *Estulic*, aux mêmes propriétés, présente une plus grande sélectivité pour les récepteurs α_2 centraux. La dose orale de cet antihypertenseur est de 2 mg/j.

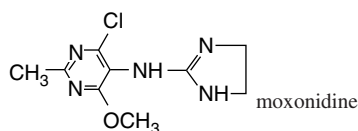


Rilménidine. *Hyperium*



La rilménidine, dicyclopropyl oxazoline, proche de la clonidine, est un agoniste adrénergique α_2 central et un agoniste du récepteur I_1 de l'imidazoline, présent dans le noyau réticulaire latéral. La rilménidine est préconisée comme antihypertenseur (voir p. 261).

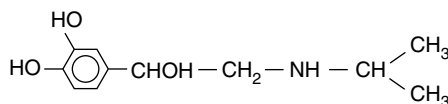
Dans la même série que la clonidine, la **moxonidine** est un agoniste adrénergique α_2 et un agoniste du récepteur I_1 de l'imidazoline. C'est un antihypertenseur (*Physiotens*).



Rilménidine et moxonidine ont moins d'effets secondaires que la clonidine : somnolence, sécheresse de la bouche, effet de rebond à l'arrêt du traitement.

SYMPATHOMIMÉTIQUES BÊTA-ADRÉNERGIQUES —

Isoprénaline, isoprotérénol. *Isuprel*



L'isoprénaline lévogyre est le plus actif des sympathomimétiques à action bêta-adrénergique. On en trouve à faible dose dans la médullosurrénale à côté de l'adrénaline et de la noradrénaline. Elle stimule spécifiquement les récepteurs bêta et entraîne une vasodilatation, une hypotension, une stimulation cardiaque, une tachycardie, une bronchodilatation, une chute du péristaltisme intestinal et une hypersécrétion des glandes salivaires. Sont encore augmentées la calorigénèse, la glycogénolyse et la lipolyse.

Le débit cardiaque augmente par suite de la diminution de la résistance à l'éjection systolique, de l'accroissement de la fréquence cardiaque et de la force de la contraction qui est accompagnée d'une accélération de la vitesse de contraction. L'isoprénaline contracte les veines et mobilise le sang du territoire hépatosplanchnique.

L'isoprénaline est un puissant bronchodilatateur, plus actif et plus rapide que l'adrénaline. Elle assèche les sécrétions muqueuses et atténue la dyspnée.

C'est le médicament d'urgence en cardiologie, dans les bradycardies, les états de choc, les embolies pulmonaires.

Elle est préconisée en perfusion intraveineuse lente d'une solution de 0,4 mg/litre. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

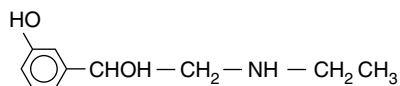
L'isoprénaline doit être administrée avec prudence chez les cardiaques et les hypertendus. On a signalé des accidents mortels par effet cardiodépresseur.

De nombreux sympathomimétiques à effet bêta ont été préconisés pour leur action cardiaque β_1 , pour leur action bronchodilatatrice β_2 , pour leur action relaxante utérine β_2 (tableau 3.I).

Tableau 3.I. Utilisation thérapeutique des sympathomimétiques bêta-adrénergiques.

<i>Sur le cœur</i>	Isoprénaline, <i>Isuprel</i> Etiléfrine, <i>Effortil</i>
<i>Sur les bronches</i>	Formotérol, <i>Foradil</i> Bambutérol, <i>Oxéol</i> Terbutaline, <i>Bricanyl</i> Salbutamol, <i>Ventoline</i> Fénotérol, <i>Bronchodual</i> Salmétérol, <i>Sévévent</i>
<i>Sur l'utérus</i>	Salbutamol, <i>Salbumol</i> Terbutaline, <i>Bricanyl</i>

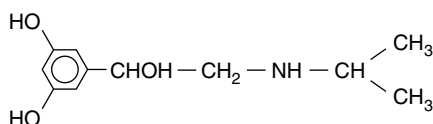
L'action relaxante utérine est recherchée dans les menaces d'accouchement prématuré; elle est dite tocolytique (de *tokos*, enfantement).

Étiléfrine. Effortil

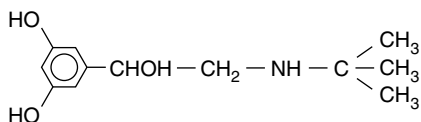
L'étiléfrine est un stimulant cardiaque β_1 . Elle augmente le rendement cardiaque et l'irrigation du myocarde, élève la pression artérielle et veineuse, accroît la masse sanguine. Elle est également douée d'un effet stimulant alpha.

Son action hypertensive est dix fois plus durable que celle de l'adrénaline.

Elle est utilisée dans les troubles circulatoires accompagnés d'hypotension aux doses orales journalières de 7,5 à 15 mg et dans le collapsus circulatoire, la défaillance cardiaque grave, dans les états de choc par voie intraveineuse à la dose de 10 mg.

Orciprénaline. Alupent

L'orciprénaline est un stimulant β_2 utilisé comme accélérateur cardiaque (stimulation β_1) dans le pouls lent permanent à des doses de 40 mg/j *per os* et plus.

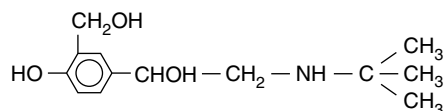
Terbutaline. Bricanyl

Dans cette formule le radical isopropyle est remplacé par un radical terbutyle.

La terbutaline serait dépourvue d'effet α ; elle aurait peu d'effet β_1 cardiaque mais un effet β_2 bronchodilatateur aussi important que celui de l'isoprénaline, progressif et durable (six heures). Elle est utilisée à la dose orale journalière de 7,5 mg.

La terbutaline possède une action utérorelaxante par effet β_2 , utilisée dans les menaces d'accouchement prématuré, en injection sous-cutanée de 0,5 mg.

Le **bambutérol**, *Oxéol*, est un carbamate de terbutaline lentement hydrolysé dans l'organisme par les choline-estérases. C'est une prologue de la terbutaline. Son action est prolongée. Il est administré *per os* à la dose de 10 ou 20 mg au coucher, comme bronchodilatateur.

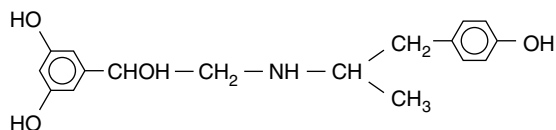
Salbutamol. Ventoline

Le salbutamol est un stimulant β_2 vasodilatateur, bronchodilatateur, relaxant utérin. Il est porté sur la liste de l'OMS.

On l'utilise dans l'asthme en aérosol d'une solution à 0,118 g %. L'effet d'une dose d'aérosol dure 5 heures. Les aérosols des stimulants adrénergiques β_2 sont contre-indiqués dans l'insuffisance coronarienne, les troubles du rythme cardiaque, l'hypertension artérielle sévère, le diabète, l'hyperthyroïdie. Les aérosols ont tendance à susciter chez les patients des toxicomanies par le soulagement immédiat qu'ils procurent.

Le salbutamol est indiqué en obstétrique, dans les menaces d'accouchement prématuré aux doses orales journalières de 6 à 10 mg (*Salbumol*).

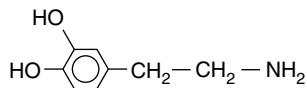
Le **fénotérol** est un bronchodilatateur se rapprochant de l'orciprénaline et un inhibiteur des contractions utérines. Il est administré par inhalation (100 μ g par bouffée) (*Bronchodual*).



Dans la même série, le **salmétérol**, *Sébévent*, agoniste adrénergique β_2 de longue durée d'action, est utilisé en aérosol (25 à 50 μ g par dose inhalée).

Le **formotérol**, *Foradil*, est un bronchodilatateur, β_2 -stimulant, administré sous forme de poudre pour inhalation. Il se fixe sur la couche lipidique de la membrane plasmique puis gagne progressivement les récepteurs β -adrénergiques. Son action est rapide et prolongée.

SYMPATHOMIMÉTIQUES DOPAMINERGIQUES ET ADRÉNERGIQUES

Dopamine

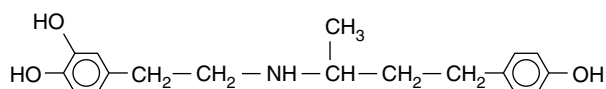
La dopamine est le précurseur de la noradrénaline dans les neurones noradrénergiques. Elle est le neuromédiateur des neurones dopaminergiques. Elle est présente en faible quantité dans les fibres postganglionnaires sympathiques.

Dans le cerveau, elle est concentrée dans les noyaux gris centraux, dans le faisceau nigrostrié. On distingue deux types principaux de récepteurs de la dopamine : D_1 et D_2 couplés à une protéine G_s et à une protéine G_i respectivement (voir aux neuroleptiques).

À la périphérie, la dopamine stimule les récepteurs alpha et bêta mais avec une intensité moindre que la noradrénaline. Elle élève la pression systolique, abaisse la pression diastolique, augmente le débit coronaire, mésentérique, rénal. Elle réduit la résistance périphérique totale. Elle agit sur les récepteurs dopaminergiques du rein et augmente ainsi la filtration glomérulaire et la diurèse natriurique. À dose élevée elle détermine une stimulation α -adrénergique. Par une action directe sur les fibres lisses vasculaires du poumon, la dopamine entraîne une hypertension intrapulmonaire. L'halopéridol est l'antagoniste spécifique de la dopamine (récepteurs D_2).

La dopamine est indiquée dans les états de choc d'origine cardiaque avec arrêt de la diurèse et dans les insuffisances cardiaques, en perfusion veineuse lente de 2 à 5 $\mu\text{g/kg/min}$. Elle est contre-indiquée dans les maladies coronariennes. Elle est portée sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Dobutamine. *Dobutrex*



La dobutamine dérive de la dopamine par substitution sur la fonction amine d'un reste hydroxyphényl-isobutyle. Elle possède un effet stimulant β -adrénergique sur le cœur, surtout sur la force de la contraction. La résistance vasculaire périphérique diminue. Son action peut être inhibée par les bêtabloquants.

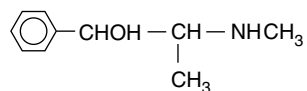
La dobutamine est administrée en perfusion intraveineuse lente de 2,5 à 10 $\mu\text{g/kg/min}$ dans les états de choc d'origine cardiaque (états de bas débit), les embolies pulmonaires graves, le choc de l'infarctus du myocarde, dans les troubles de la conduction dans le faisceau de His. Elle est contre-indiquée dans les cardiomyopathies obstructives.

SYMPATHOMIMÉTIQUES À ACTION INDIRECTE

Les sympathomimétiques à action indirecte libèrent la noradrénaline des fibres sympathiques postganglionnaires ou des dépôts périphériques, par un mécanisme préjonctionnel. Ces actions sympathomimétiques sont abolies par l'énervation postganglionnaire de l'organe concerné, par les dépléteurs de noradrénaline, par les inhibiteurs du recaptage. L'apport de noradrénaline, par perfusion rétablit transitoirement l'action sympathomimétique indirecte.

Les adrénolytiques inhibent les effets des sympathomimétiques à action indirecte.

Éphédrine



L'éphédrine est un alcaloïde retiré de *Ephedra alata*, Gnétacée.

Elle a été isolée par Nagai en 1887 et étudiée en 1925 par Chen et Schmidt aux États-Unis d'Amérique. Deux carbones asymétriques dans sa molécule conduisent à l'existence de six isomères dont deux à l'état naturel la 1-éphédrine et la d-pseudo éphédrine.

L'éphédrine reproduit tous les effets de la noradrénaline, mais son action est 100 fois moins intense, mais très prolongée.

Sur le système nerveux central, l'éphédrine produit une excitation avec des tremblements, de l'insomnie, de l'anxiété. Elle désynchronise le tracé de l'électroencéphalogramme, elle excite le système réticulaire ascendant et déprime le rhinencéphale.

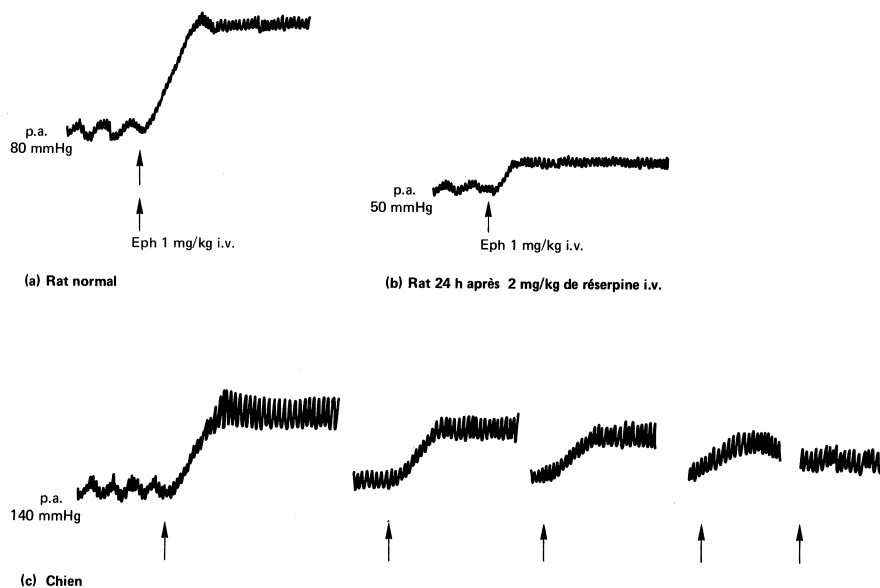


Fig. 3.5. a) Pression artérielle du rat avant réserpine. Eph : éphédrine.
 b) Pression artérielle du rat après réserpine : disparition de la majeure partie de l'effet de l'éphédrine.
 c) Épuisement de l'effet de l'éphédrine sur la pression artérielle chez le chien. Aux flèches 2 mg/kg IV, intervalle entre chaque dose, 20 min.

Elle stimule le centre de la respiration et provoque une bronchodilatation.

Elle est chronotrope et inotrope positive sur le cœur. Elle est vasoconstrictrice ; son effet cardiaque est plus marqué que son effet vasculaire.

Elle présente le phénomène de tachyphylaxie, c'est-à-dire que son effet s'épuise par répétition des doses dans un délai rapproché.

On a attribué le phénomène de tachyphylaxie à un épuisement transitoire des stocks de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques. L'éphédrine perd ses propriétés hypertensives sur l'animal réserpiné (fig. 3.5).

L'éphédrine est inactive sur les organes chroniquement dénervés donc dépourvus de noradrénaline ; ses effets ne sont pas potentialisés par la cocaïne ; ils ne sont pas inversés par l'ergotamine.

À dose faible l'éphédrine potentialise l'adrénaline, à dose forte elle l'antagonise. On dit que l'éphédrine est un agoniste partiel de l'adrénaline.

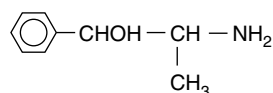
L'éphédrine est utilisée dans les crises d'asthme en aérosol d'une solution à 1 %, dans les affections respiratoires chroniques aux doses orales journalières de 0,05-0,15 g. Elle est également utilisée comme analeptique cardio-vasculaire. Son usage, comme dopant, chez les sportifs est interdit.

Elle est contre-indiquée dans la thyrotoxicose, l'hypertrophie prostatique, chez le coronarien, l'hypertendu et durant un traitement par digitaliques ou inhibiteurs de la mono-aminoxidase (IMAO).

L'éphédrine est inscrite sur la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS.

La pseudo-éphédrine, isomère de position de l'éphédrine, moins puissante que cette dernière, est utilisée comme décongestionnant nasal dans de nombreuses spécialités d'automédication.

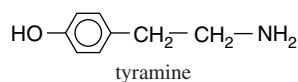
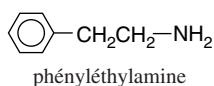
Noréphédrine



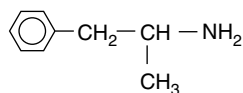
La noréphédrine a été utilisée comme analeptique cardiaque dans le traitement des hypotensions aux doses journalières orales de 0,02-0,12 g. Elle présente le phénomène de tachyphylaxie.

Encore appelée phénylpropanolamine, elle entre dans la composition d'associations utilisées dans la congestion du rhinopharynx.

La **phényléthylamine** et la **tyramine** sont des sympathomimétiques α qui présentent le phénomène de tachyphylaxie et ne sont utilisés que comme réactifs de laboratoire en pharmacodynamie :



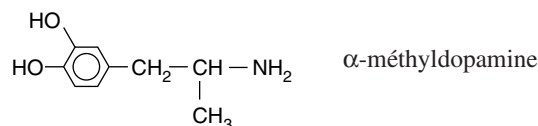
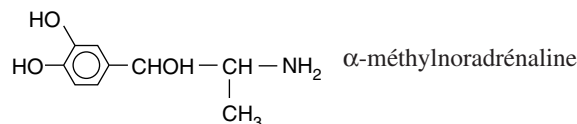
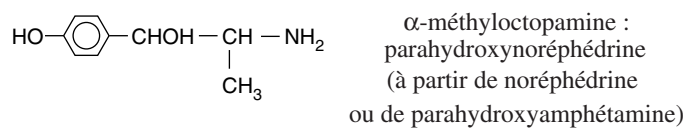
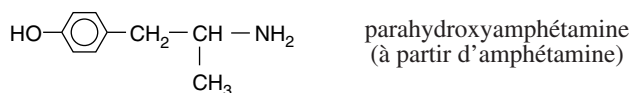
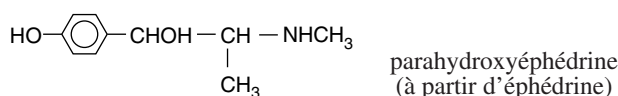
Amphétamine



En plus de ses effets d'excitant central, d'agoniste dopaminergique, d'anorexiant, l'amphétamine possède des effets sympathomimétiques indirects sur le cœur. Elle présente le phénomène de tachyphylaxie. C'est un dopant sportif.

FAUX MÉDIATEURS ADRÉNERGIQUES

L'éphédrine, la tyramine, l'amphétamine subissent dans le foie un parahydroxylation. Les dérivés parahydroxylés sont conjugués dans le foie. Avant conjugaison, ils pénètrent dans les granules de stockage des catécholamines et les chassent, d'où leur effet : déplétion en noradrénaline et tachyphylaxie. Ils seraient responsables des psychoses paranoïdes que provoque l'amphétamine. Ils diminuent la synthèse de la noradrénaline en augmentant sa concentration cytoplasmique ou en inhibant la tyrosine hydroxylase.



L'alphaméthyl dopamine et l'alphaméthyl noradrénaline sont de faux médiateurs formés à partir d'alphaméthyl dopa (ALDOMET). L'ALDOMET est antihypertenseur. On pense que l'alphaméthyl noradrénaline active les récepteurs α_2 présynaptiques, s'oppose à la libération de noradrénaline dans la fente synaptique du système adrénergique bulbaire qui gouverne le niveau de la pression artérielle.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES SYMPATHOMIMÉTIQUES

In vivo

Sur le *chien*, on étudie le fonctionnement cardiaque en enregistrant séparément les battements des oreillettes et les battements des ventricules, en mesurant la pression artérielle à la carotide, et la fréquence cardiaque par l'électrocardiogramme. On peut en même temps mesurer le débit sanguin dans l'aorte thoracique et dans l'artère mésentérique. On utilise pour ces expériences un polygraphe enregistreur à huit ou douze pistes, ce qui autorise l'enregistrement simultané des variations de plusieurs paramètres physiologiques cardio-vasculaires.

On constate que l'effet hypertenseur est inhibé par les sympatholytiques alpha et l'effet chronotrope et inotrope positif par les sympatholytiques bêta.

Sur le *cobaye*, on met en évidence les modifications de la motricité bronchique par utilisation de l'appareil de Konzett et Rossler. Le principe de fonctionnement de cet appareil est le suivant : on envoie un volume d'air constant et en excès dans les bronches d'un cobaye anesthésié et immobilisé sur le dos. On mesure l'excès d'air qui diminue en cas de bronchodilatation ou qui augmente s'il y a bronchoconstriction. On montre avec ce dispositif que l'éphédrine empêche l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine ou de l'histamine (fig. 3.6).

Sur la *souris*, on enregistre l'activité physique dans un actimètre. La plupart des sympathomimétiques ont un effet central éveillant et nooanaleptique. Ils exaltent l'activité motrice de la souris.

In vitro

– *Variations du débit vasculaire. Train postérieur de cobaye* : on place une canule dans l'aorte abdominale du cobaye et une canule dans la veine cave. On lie les artères inguinales. On perfuse à pression constante avec le soluté physiologique de Tyrode. On dénombre les gouttes s'échappant de la veine cave à l'aide d'un compte-gouttes électronique relié à un système enregistreur. Sous l'effet des sympathomimétiques alpha le nombre de gouttes diminue : il y a vasoconstriction. Les sympathomimétiques bêta vont diminuer la résistance vasculaire périphérique et augmenter le nombre de gouttes qui s'échappent de la veine cave.

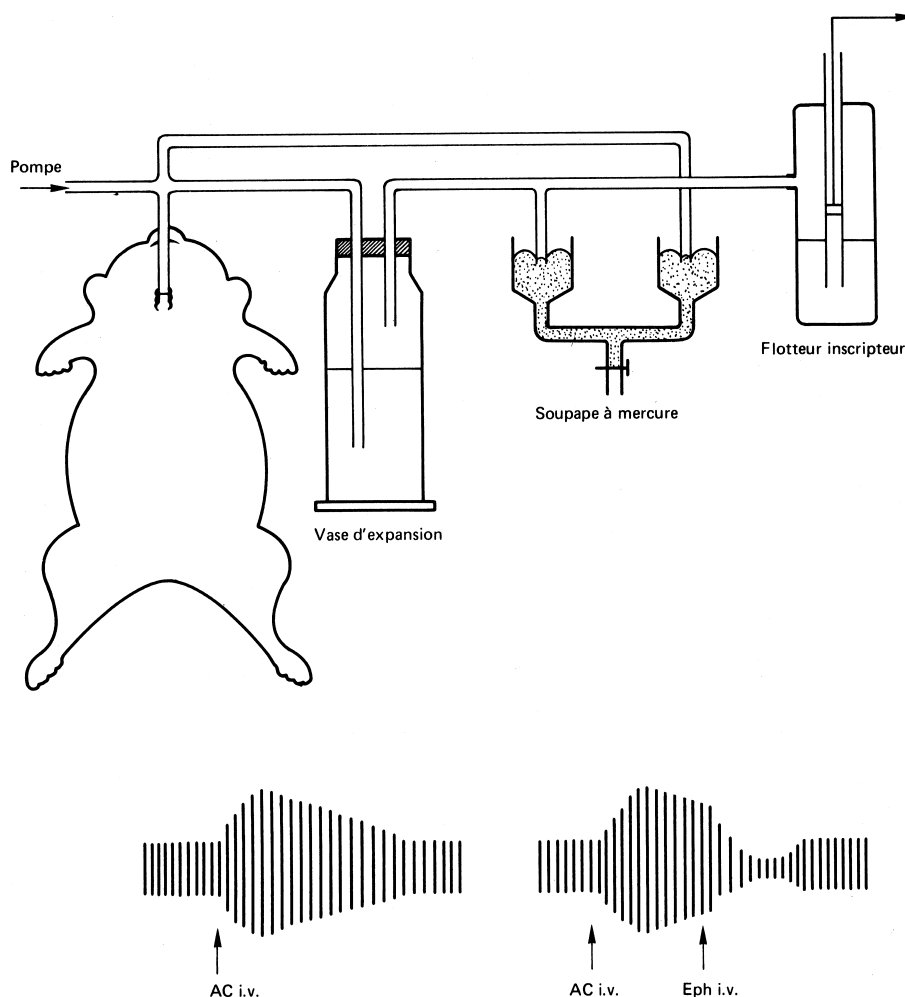


Fig. 3.6. Appareil de KONZETT et RÖSSLER modifié par HALPERN : enregistrement d'un tracé ; effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine AC, effet broncho-dilatateur de l'éphédrine Eph.

Train postérieur de grenouille : on place une canule dans l'aorte abdominale de la grenouille et une canule dans la veine abdominale. On perfuse à pression constante avec le soluté physiologique de Ringer. On compte le nombre de gouttes.

Oreille isolée de lapin : on place une canule dans l'artère médiane de l'oreille de lapin et on recueille le liquide de Tyrode qui s'échappe des veines sectionnées lors de l'isolement de l'oreille : veines marginales et veine médiane. Pour

44 Sympathomimétiques

cela l'oreille est placée dans une gouttière et reliée à un vase de Mariotte contenant le soluté physiologique de Tyrode.

– *Variations des contractions des fibres lisses.* Sur le *jéjunum isolé de lapin*, on constate une diminution des mouvements péristaltiques et une chute du tonus de la musculature lisse sous l'influence des sympathomimétiques.

Sur les *poumons isolés de cobaye*, placés dans l'appareil de Delaunois qui provoque leur gonflement par dépression rythmique, on mesure la quantité d'air inspiré. Celle-ci augmente sous l'action des sympathomimétiques bêta.

Sur une *chaîne d'anneaux de trachée de cobaye*, isolés et placés en survie dans un bain, on mesure le relâchement provoqué par des sympathomimétiques bêta.

Sur les *vésicules séminales isolées de rat*, placées dans une cuve à 37 °C et reliées à un myographe enregistreur, on observe les contractions provoquées par les sympathomimétiques.

4 | SYMPATHOLYTIQUES

Les sympatholytiques sont des médicaments qui empêchent les effets de la stimulation du système sympathique ou l'action des agents sympathomimétiques. Ils bloquent les récepteurs de la noradrénaline ou de l'adrénaline. Certaines substances à effet sympatholytique global inhibent la libération de la noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques postganglionnaires. On les appelle des sympathoplégiques dont le type est la guanéthidine.

Les sympatholytiques sont classés en deux groupes selon qu'ils s'opposent aux effets alpha ou aux effets bêta de l'adrénaline. On distingue les adrénolytiques alpha et les adrénolytiques bêta.

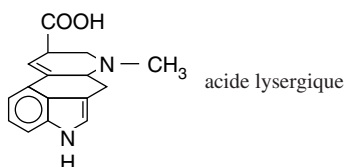
ADRÉNOLYTIQUES ALPHA NATURELS

Les adrénolytiques alpha regroupent des alcaloïdes de l'ergot de seigle et de l'yohimbe et des produits de synthèse dérivés du benzodioxane, des chloroalkylamines et de l'imidazoline. Rappelons que les phénothiazines et les butyrophénones ont des actions adrénolytiques alpha.

Les adrénolytiques alpha provoquent la chute de la pression artérielle, accentuée en position verticale (hypotension orthostatique), inversent l'hypertension causée par l'adrénaline mais n'inversent pas l'hypertension due à la stimulation du sympathique ou à l'injection de noradrénaline, préviennent les arythmies produites par la noradrénaline ou l'adrénaline mais ne diminuent pas leur effet cardiaque, réduisent ou suppriment la mydriase et la contraction de la membrane nictitante, empêchent le relâchement intestinal déterminé par les catécholamines.

Les adrénolytiques alpha ne s'opposent pas à la stimulation cardiaque, à la vasodilatation, à la bronchodilatation, aux effets métaboliques de la stimulation sympathique.

Ergotamine. Gynergène



L'ergotamine est un alcaloïde de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea*, Ascomycète, qui comprend dans sa formule de l'acide lysergique combiné à de l'ammoniaque, de la D-proline, de la phénylalanine et de l'acide pyruvique.

L'ergotamine est un agoniste partiel des catécholamines et de la sérotonine et un contracturant des fibres lisses utérines et vasculaires. Ses effets sont complexes : sympathomimétique à faible dose, par inhibition du recaptage axonique, sympatholytique alpha à forte dose, contracturant des fibres lisses de l'utérus, des bronches, des vaisseaux, de l'intestin. L'injection d'ergotamine entraîne dans un premier stade une hypertension avec bradycardie, une vasoconstriction coronaire et périphérique. Ultérieurement on observe des gangrènes locales : queue du rat, crête du coq (base d'un dosage biologique).

L'ergotamine inverse l'effet hypertenseur de l'adrénaline chez le chien, inhibe la contraction adrénalinique de l'utérus de lapine vierge (principe d'un dosage biologique).

L'ergotamine sous forme de tartrate est utilisée dans les crises de migraine aux doses orales journalières de 1-2 mg. On l'associe à la caféine et à un antihistaminique H_1 dans *Migwell*. Selon l'une des théories proposées actuellement, la migraine serait due à des spasmes des artéριοles cérébrales provoquant vasoconstriction puis vasodilatation. Ces spasmes sont déterminés par divers agents : noradrénaline, histamine, sérotonine.

L'ergotamine est contre-indiquée dans la grossesse et l'insuffisance coronarienne. Elle est retenue sur la liste de l'OMS.

Dihydroergotamine

Le dérivé dihydrogéné de l'ergotamine (sur la double liaison 9-10 de l'acide lysergique) perd ses propriétés contracturantes sur l'utérus et garde ses propriétés sympatholytiques. Il est indiqué dans les migraines, l'insuffisance veineuse périphérique aux doses journalières orale de 5 mg. Il est contre-indiqué dans la grossesse.

L'ergotamine et la dihydroergotamine ne doivent pas être associées aux macrolides : risque de nécrose des extrémités.

Dihydroergotoxine. Hydergine

La dihydroergotoxine est composée des dérivés dihydrogénés de l'ergocor-nine, de l'ergocristine, de l'ergocryptine, sous forme de méthane sulfonate. Ces alcaloïdes dérivent d'une combinaison de l'acide dihydrolysergique, d'ammoniaque, de d-proline, de phénylanine et d'acide diméthylpyruvique.

La dihydroergotoxine est un vasodilatateur, hypotenseur, bradycardisant, utilisé dans les troubles circulatoires cérébraux et périphériques de l'athérosclérose et du vieillard, dans l'hypertension artérielle, dans les troubles vasculaires de la rétine.

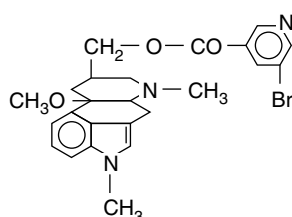
La dihydroergotoxine s'oppose à une agrégation excessive des globules rouges dans les vaisseaux capillaires (effet «antisludge»). Elle est utilisée dans la prévention des thromboses.

Les doses usuelles sont de 3 mg/j *per os* et de 0,1 à 0,5 mg en injection IV lente.

Des dérivés de l'ergotoxine ont été récemment proposés :

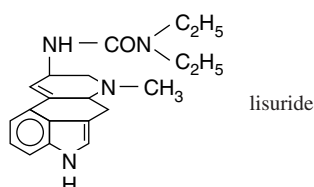
– La **bromocriptine**, *Parlodel*, est la 2-bromoergocryptine. C'est un agoniste dopaminergique cérébral. Elle inhibe la sécrétion de prolactine par les cellules de l'antéhypophyse. Elle est utilisée dans la stérilité féminine avec hyperprolactinémie, dans les gynécomasties, les galactorrhées, les aménorrhées et comme antiparkinsonien (voir p. 106) ou pour inhiber la lactation.

– La **nicergoline** dérive de l'acide dihydrolysergique. C'est un bromonicotinate de diméthylergoline.

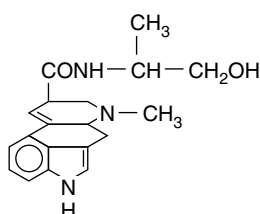


La nicergoline, *Sermion*, est un vasodilatateur cérébral et périphérique. C'est un adrénoLytique alpha et un spasmolytique vasculaire du type papavérinique. Il diminue l'agrégation plaquettaire. Il améliore la consommation de l'oxygène et du glucose par la cellule cérébrale. La nicergoline a les mêmes indications que la dihydroergotoxine aux doses quotidiennes orales de 10 à 15 mg.

– Le **lisuride**, de la série des ergolènes est un agoniste dopaminergique D₂, inhibiteur de la sécrétion de prolactine, utilisé pour arrêter la lactation et comme antiparkinsonien, en association avec le lévodopa.



Ergométrine

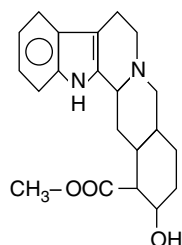


48 Sympatholytiques

L'ergométrine est formée de l'acide lysergique lié par une fonction amide à l'amino-2-propane. Elle a été portée sur la liste de l'OMS.

L'ergométrine possède une faible action vasoconstrictrice mais elle est dépourvue de propriétés sympatholytiques. C'est un puissant utérotonique à action rapide. On utilise la méthylelrgométrine ou *Méthergin* à la dose de 0,2 mg *per os* ou IM pour ses propriétés ocytociques, dans les hémorragies du post-partum, dans les hémorragies du post-abortum, dans les hémorragies du curetage, dans les ménorragies et les métrorragies; elle est contre-indiquée dans la grossesse.

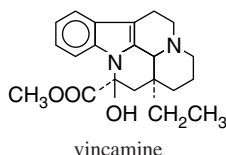
Yohimbine



L'yohimbine est un alcaloïde du *Corynanthe yohimbe* ou du *Pausinystalia yohimbe*, Rubiacées. Elle inverse les effets de l'adrénaline. C'est un adrénolytique α_2 type, utilisé en expérimentation pharmacodynamique; en thérapeutique, elle est préconisée dans l'impuissance masculine et l'hypotension orthostatique induite par les antidépresseurs tricycliques. On lui a prêté des propriétés aphrodisiaques.

D'autres alcaloïdes adrénolytiques alpha ont été isolés : la corynanthine du *Pseudo cinchona africana*, Rubiacée, la raubasine, la serpentine, l'ajmalicine de divers *Rauwolfia*, Apocynacées, la vincéine, la vincamine de divers *Vinca*, Apocynacées. La **vincamine** est utilisée dans l'insuffisance circulatoire cérébrale aux doses orales journalières de 40 à 60 mg pour son aptitude à augmenter le débit circulatoire cérébral et à améliorer l'utilisation de l'oxygène par la cellule nerveuse.

La vincamine peut donner des tachyarythmies préfibrillatoires ventriculaires, dites « torsades de pointe », lorsqu'elle est associée à des médicaments hypokaliémiants, salidiurétiques, minéralocorticoïdes, etc.

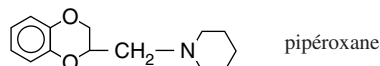
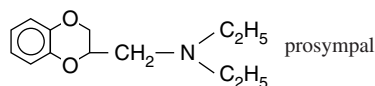


ADRÉNOLYTIQUES ALPHA DE SYNTHÈSE

Les adrénolytiques alpha de synthèse ont gardé une importance historique malgré leur abandon en thérapeutique. On distingue trois séries dérivées respectivement du benzodioxane, des bêtachloroalkylamines, de l'imidazoline.

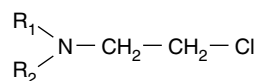
Dérivés du benzodioxane

Ils ont été synthétisés par Fourneau. Les deux plus connus sont le **prosympal** (883 F) et le **pipéroxane** (933 F) lequel s'est révélé un antagoniste α_2 .

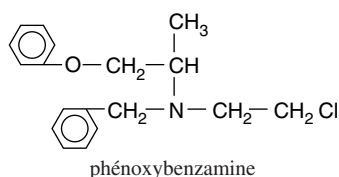
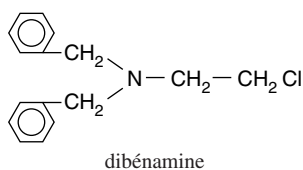


Dérivés des bêtachloroalkylamines

Ce sont des dérivés de formule générale :



Ils se transforment en dérivés éthylène-imonium capables d'exercer une action alkylante sur les récepteurs alpha. Ce sont des antagonistes lentement réversibles, non compétitifs. On en connaît plusieurs : la **dibénamine**, la **phénoxybenzamine** (ou dibenzylène). Ces produits antagonisent à forte dose la sérotonine, l'histamine, l'acétylcholine.



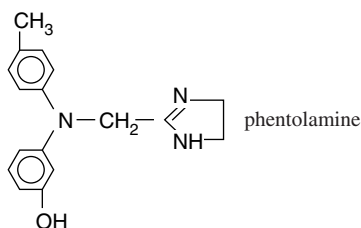
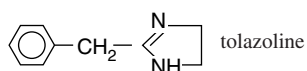
La phénoxybenzamine est considérée comme l'adrénolytique alpha de référence dans l'expérimentation pharmacodynamique.

Dérivés de l'imidazoline

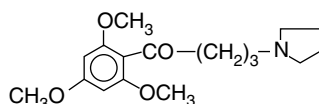
Deux composés ont été employés en thérapeutique : la **tolazoline**, proche de la clonidine, adrénergique α_2 central, et de la naphazoline, adrénergique α_1 .

50 Sympatholytiques

périphérique, et la **phentolamine**, antagoniste α_1 et α_2 , qui avait été utilisée dans le diagnostic des phéochromocytomes, tumeurs de la médullosurrénale.

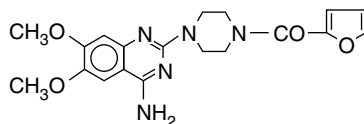


Buflomédil. *Fonzylane*



Le buflomédil, triméthoxyphényl pyrrolidinylobutanone, est doué de propriétés sympatholytiques. C'est un adrénolytique α_1 et α_2 et, de plus, un inhibiteur calcique sur la microcirculation. Il est préconisé dans le traitement de l'ischémie des membres inférieurs.

Prazosine. *Minipress*



La prazosine est considérée comme l'antagoniste adrénergique α_1 type. Elle présente des propriétés antihypertensives, aux doses orales de 1 à 20 mg/j.

Elle peut induire de l'hypotension orthostatique et nécessite une posologie progressive. La prazosine est aussi indiquée dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. Elle antagonise les récepteurs adrénergiques α_1 de la capsule prostatique et détermine le relâchement des muscles lisses de la vessie et de la prostate. Pour cette indication, elle est administrée à la dose de 1 mg/j *per os*.

Dans la même série chimique des quinazolines, sont proposées dans l'hypertrophie bénigne de la prostate l'**alfuzosine**, *Xatral*, et la **tamsulosine**, *Josir*, de durée d'action plus longue que la prazosine ainsi que la **doxazosine**, *Zoxan*.

Tableau 4.I. Agonistes et antagonistes alpha-adrénergiques
(selon Dabiré et Schmitt 1984)

Récepteurs	Agonistes	Antagonistes
α_1	Méthoxamine Phényléphrine	Prazosine Corynanthine Phénoxybenzamine
α_2	Clonidine (+ α_1) Guanfacine	Yohimbine Rauwolscine
$\alpha_1 + \alpha_2$		Phentolamine

Le tableau 4.I réunit les agonistes et antagonistes alpha-adrénergique, en précisant les types de récepteur sur lesquels ils agissent.

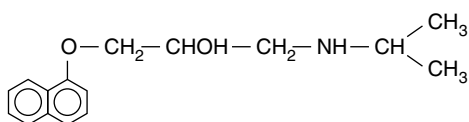
ADRÉNOLYTIQUES BÊTA

Les adrénolytiques bêta ou inhibiteurs bêta-adrénergiques ou bêtabloquants ont été découverts en 1958 avec le dérivé dichloré sur le phényl de l'isoprénaline, la dichloroisoprénaline, qui se comportait comme un antagoniste compétitif de l'isoprénaline. Depuis, de nombreux dérivés ont été synthétisés et proposés comme antiangoreux, antiarythmisants, antihypertenseurs. Ces produits présentent à des degrés divers les caractéristiques suivantes :

- certains possèdent des propriétés bêta-adrénergiques intrinsèques et peuvent à ce titre avoir un effet chronotrope et inotrope positif et augmenter le débit coronaire ;
- certains sont stabilisants de membrane et antiarythmisants ;
- ils inhibent les effets de l'isoprénaline sur le cœur, les bronches, les vaisseaux, le métabolisme ; ils inhibent les effets de la stimulation électrique du sympathique cardiaque ; ils peuvent être bronchoconstricteurs.

Ils sont classés en fonction de ces caractéristiques. Le type de bêtabloquant est le propranolol.

Propranolol. *Avlocardyl*



Le propranolol est l'isopropylaminonaphtyloxypropanol. Seul le l-propranolol est pourvu de propriétés bêtabloquantes. Le d-propranolol est stabilisant de membrane mais n'est pas bêtabloquant.

Action sur le cœur

Le propranolol abaisse la fréquence cardiaque et diminue la force des contractions du cœur par un effet bêtabloquant. Le débit cardiaque baisse de 30 %, la pression périphérique s'élève, la pression atriale s'accroît mais la pression artérielle reste constante. Le propranolol améliore l'angineux parce qu'il empêche l'accroissement de la demande en oxygène au cours d'une émotion ou d'un exercice.

Le propranolol déprime le cœur par un effet propre, observé alors même que le tonus sympathique a été supprimé. Cet effet dépresseur serait dû à une inhibition de l'entrée du calcium dans la cellule cardiaque et une réduction de sa concentration dans les vésicules du réticulum sarcoplasmique.

Action sur les coronaires

Le propranolol diminue le débit coronaire de 10 à 30 % par inhibition de la dilatation coronaire. Il réduit la consommation d'oxygène par le myocarde et en conséquence le débit coronarien.

Action antihypertensive

Le propranolol détermine, chez l'hypertendu, quarante-huit heures après le début du traitement, une baisse de la pression artérielle. La pression diastolique et la résistance vasculaire périphérique diminuent. Cette diminution de la pression artérielle de l'hypertendu est déterminée par une réduction de la fréquence et de la force des contractions cardiaques. Le propranolol aurait une action au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques des centres vasomoteurs bulbaires. Il diminuerait la sécrétion de rénine par le rein.

Action antiarythmisan

Le propranolol empêche, par un mécanisme bêtabloquant, les arythmies provoquées par les catécholamines et potentialisées par les solvants chlorés et le cyclopropane. Il rétablit, par un effet propre, le rythme sinusal dans les tachycardies ventriculaires et arythmies digitaliques expérimentales.

Action anesthésique locale

Le propranolol est un stabilisant de membrane, ce qui explique son puissant effet anesthésique local qui n'est pas utilisé en thérapeutique. On rattache à cet effet stabilisant de membrane son action quinidine-mimétique (quinidine-like) sur la conduction dans le tissu nodal du cœur.

Action sur le système nerveux central

Le propranolol s'est révélé être un dépresseur et un anxiolytique.

Indications et contre-indications thérapeutiques

Porté sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, le propranolol est indiqué dans l'hypertension artérielle; dans les troubles du rythme cardiaque, tachycardie sinusale, flutter, tachycardie supraventriculaire, thyroïdies; dans l'insuffisance coronarienne, il espace les crises douloureuses et augmente la tolérance à l'effort dans l'angor chronique; il est donné aux doses journalières orales de 120-160 mg.

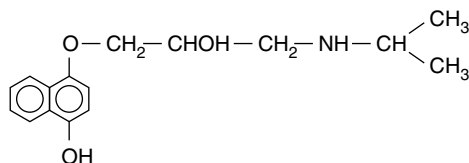
Le propranolol est utilisé en urgence dans les troubles du rythme par intoxication digitalique ou à la suite de cathétérismes du cœur, dans les extrasystoles multifocales, en anesthésiologie dans les troubles du rythme provoqués par l'intubation endoscopique, la stimulation sympathique, l'anesthésie au cyclopropane, aux doses de 5 à 10 mg en IV.

Le propranolol peut provoquer des insomnies, de l'asthénie, des diarrhées.

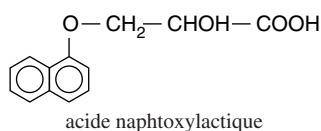
Il est contre-indiqué dans l'asthme, l'insuffisance cardiaque non compensée par digitaliques, le bloc auriculo-ventriculaire, l'ulcère gastro-duodéal en évolution. L'association aux inhibiteurs de la mono-aminoxydase (IMAO) est à proscrire. L'association au vérapamil, ISOPTINE, est contre-indiquée (dépression du myocarde).

Chez les diabétiques sujets aux accès d'hypoglycémie, les symptômes annonciateurs peuvent être masqués par le propranolol.

Le propranolol est bien absorbé par voie digestive. Il ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le taux maximal sanguin se situe entre une heure et deux heures, après administration, au moment où l'effet bêtabloquant est maximal. Le propranolol est métabolisé en hydroxy-4 propranolol et en acide naphtoxylactique.



hydroxy-4-propranolol



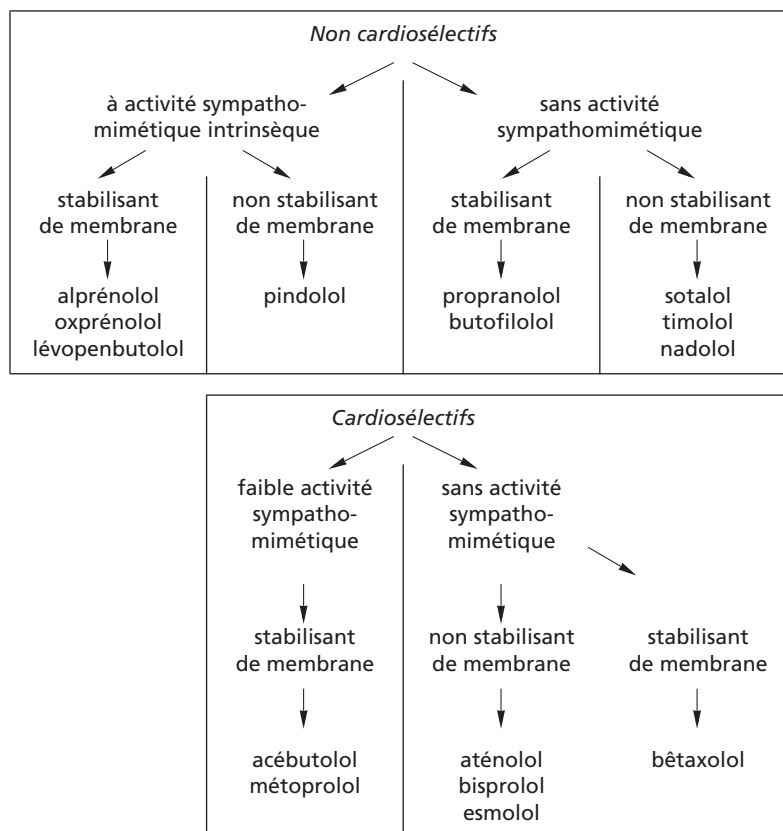
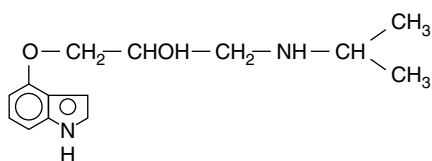
acide naphtoxylactique

Classification des bêtabloquants

En plus du dichloroisoprotérénol, premier bêtabloquant connu, le pronéthanol et le practolol ont été préconisés, puis abandonnés. On classe les bêtabloquants en fonction de leurs propriétés : bêtabloquants cardiosélectifs ou non, stabilisants de membrane ou non, à activité intrinsèque ou non (tableau 4.II).

On distingue les bêtabloquants bêtastimulants; les bêtabloquants purs; les bêtabloquants cardiodépresseurs; les bêtabloquants cardiosélectifs; les bêtabloquants et adréno-lytiques alpha. Les bêtabloquants cardiosélectifs agissent sur les récepteurs β_1 , leur effet sur la constriction bronchique (effet antagoniste β_2) est faible ou nul. Les bêtabloquants bêtastimulants auraient une moindre action bronchoconstrictrice.

Tableau 4.II. Classification des bêtabloquants.

**Pindolol. Visken**

Le pindolol, ou hydroxy-isopropyl-amino-propoxy indole, est un bêtabloquant doué de propriétés bêta-stimulantes intrinsèques. Il possède un effet bêta-adrénolytique mis en évidence sur l'oreillette isolée de cobaye et sur le cœur de chien *in situ*. Il ne présente pas d'action sur les ions calcium, l'histamine et l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline. Il est doué d'une

action sympathomimétique et provoque une augmentation de la force des battements et de la fréquence cardiaques. Le myocarde n'est pas déprimé. Le pindolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.

Il est utilisé dans l'angine de poitrine, les troubles du rythme, les tachycardies aux doses orales journalières de 5-30 mg.

Il est contre-indiqué dans l'asthme, l'insuffisance cardiaque, l'ulcère gastro-duodénal, la grossesse.

Le pindolol est associé à un salidiurétique, le clopamide, dans le traitement de l'hypertension artérielle (*Viskaldix*).

Le **cartéolol**, *Mikelan*, dihydroquinolinonyl terbutylamino hydroxypropanol est un bêtabloqueur non sélectif doué de propriétés bêtastimulantes intrinsèques. Il est réservé au traitement de l'hypertension artérielle aux doses orales quotidiennes de 20 à 40 mg.

Le **sotalol**, *Sotalex*, méthyl-sulfonamido-phényl-isopropyl aminoéthanol, est un bêtabloquant dépourvu d'activité bêta-adrénergique intrinsèque et d'action stabilisante de membrane. Il est préconisé dans l'angor, les troubles du rythme et dans l'hypertension aux doses orales quotidiennes de 160 à 240 mg. Il présente les mêmes contre-indications et effets secondaires que les autres bêtabloquants.

Le **timolol**, *Timacor*, morpholinothiadiazoloxo, terbutylamino-propanol est un bêtabloquant sans effet stabilisant de membrane ni activité sympathique intrinsèque. Il est utilisé comme antihypertenseur et antiangoreux aux doses orales quotidiennes de 10-30 mg.

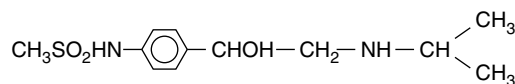
Le maléate de timolol, *Timoptol*, est utilisé en collyres à 0,25 ou 0,50 % dans le glaucome à angle ouvert. Il abaisse la pression intraoculaire par un mécanisme qui suppose une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse.

L'**oxprénolol**, *Trasicor*, allyloxyphénoxy, isopropylamino-propanol est dépourvu d'effet dépresseur sur le cœur. Il est utilisé dans l'hypertension artérielle, l'angor, les troubles du rythme, aux doses orales journalières de 160 à 240 mg.

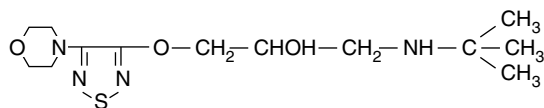
L'**acébutolol**, *Sectral*, est un bêta-1-bloquant cardiosélectif, sans effet bronchoconstricteur, utilisé aux doses orales quotidiennes de 200 à 400 mg dans l'hypertension et les tachyarythmies.

Le **métoprolol**, *Lopressor*, est également un bêta-1-bloquant cardiosélectif, préconisé dans l'angine de poitrine et l'hypertension.

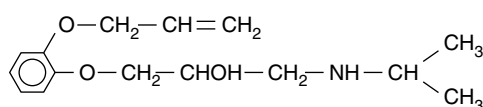
L'**aténolol**, *Tenormine*, est un bêtabloquant cardiosélectif, sans effet bêta intrinsèque, dépourvu d'effet stabilisant de membrane. Il présente les mêmes indications que le précédent aux doses orales de 50 à 150 mg/j.



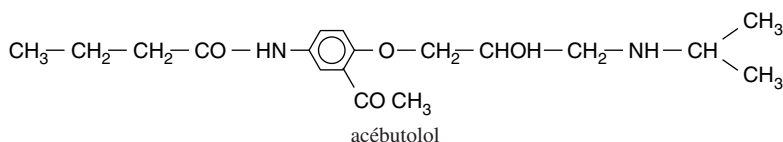
sotalol



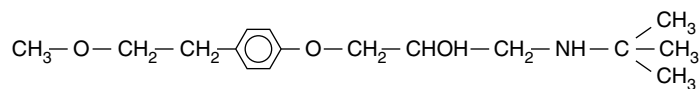
timolol



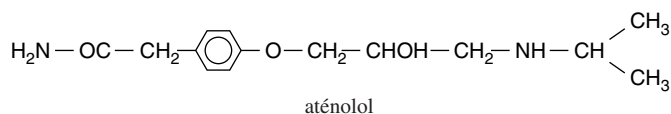
oxprénolol



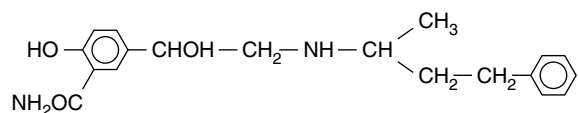
acébutolol



métoprolol



aténelol

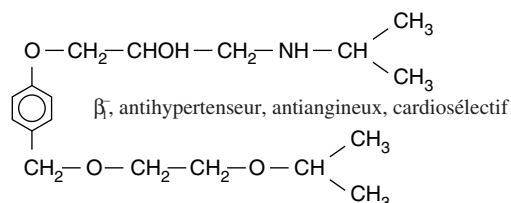
Labétalol. *Trandate*

Le labétalol est un bêtabloquant doué de propriétés adrénolytiques alpha. Il amène une baisse tensionnelle systolique et diastolique sans modifier le fonctionnement cardiaque. Il est indiqué dans l'hypertension artérielle aux doses orales journalières de 0,20-0,80 g. La voie intraveineuse est réservée aux urgences dans l'hypertension maligne.

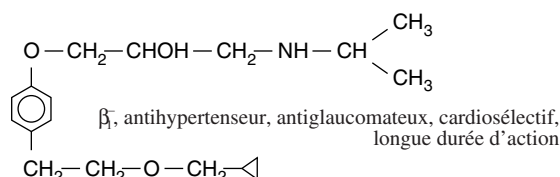
Le **carvédilol**, *Kredex*, est un adrénolytique alpha et bêta, stabilisant de membrane, administré dans l'insuffisance cardiaque chronique stable, en complément d'un traitement associant un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et, éventuellement, un digitalique. La précharge et la post-charge ventriculaires sont réduites, la fraction d'éjection systolique est accrue, le volume ventriculaire gauche diminue (voir page 226).

Voici les formules et les indications des plus récents bêtabloquants.

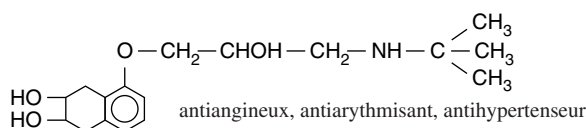
bisoprolol, *Detensiel*



bêtaxolol, *Kerlone*, *Betoptic*



nadolol, *Corgard*



MÉTHODES D'ÉTUDE DES SYMPATHOLYTIQUES

La mise en évidence d'une action sympatholytique s'effectue par plusieurs essais d'inhibition du système sympathique ou de l'adrénaline.

Inhibition de la stimulation du sympathique postganglionnaire

In vivo : membrane nictitante du chat. On étudie l'inhibition par les adrénolytiques alpha de la stimulation de la chaîne ganglionnaire cervicale du chat qui innerve la membrane nictitante.

In vivo : stimulation du nerf splanchnique du chien. La stimulation du nerf splanchnique chez le chien détermine une hypertension artérielle par stimulation de la médullosurrénale et vasoconstriction des viscères abdominaux. Après surrénalectomie, la stimulation du nerf splanchnique provoque une hypertension par vasoconstriction viscérale. Cette vasoconstriction est bloquée par les agents adrénolytiques alpha.

In vitro : nerf hypogastrique, canal déférent du rat. Le canal déférent du rat ayant conservé son innervation sympathique, le nerf hypogastrique, est placé dans une cuve à organe isolé. Le nerf hypogastrique est stimulé électriquement ; le canal déférent se contracte. Les adrénolytiques alpha inhibent les contractions du canal déférent.

Inhibition des effets adrénergiques

In vivo, chez le chien ou le chat. On recherche l'action antagoniste à l'égard de l'adrénaline des adrénolytiques alpha ou bêta sur la force et la fréquence des battements cardiaques, sur l'allure de l'électrocardiogramme, sur la pression artérielle, sur le débit sanguin dans les troncs artériels, aortique, coronaire, hépatique, mésentérique, fémoral.

In vitro, sur organe isolé. On étudie l'effet inhibiteur des adrénolytiques sur les contractions de l'aorte isolée de lapin, l'utérus isolé de lapine, la vésicule séminale isolée de rat, provoquées par affusion d'adrénaline.

Distinction entre effets alphalytiques et bêtalytiques

Les effets alphalytiques sont mis en évidence à l'égard de la phényléphrine, agoniste alpha adrénergique, sur la vasomotricité et la membrane nictitante *in vivo*, sur l'utérus et l'intestin *in vitro*.

Les effets bêtalytiques sont étudiés sur l'oreillette isolée de cobaye, sur le cœur isolé de lapin, perfusé selon la technique de Langendorff, en utilisant l'isoprénaline comme agoniste adrénergique β_1 et β_2 ; sur le rythme et l'amplitude respiratoire de l'animal entier, sur des anneaux de trachée ou de bronche isolés, en choisissant le salbutamol comme agoniste adrénergique β_2 .

Des études biochimiques complètent les recherches pharmacodynamiques.

5 | SYMPATHOPLÉGIQUES

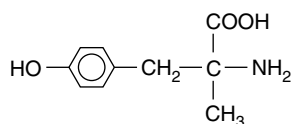
Les sympathoplégiques, encore appelés sympathectomisés, sont des médicaments qui agissent sur la fibre nerveuse adrénergique postganglionnaire. Ils réduisent la quantité de neuromédiateur libéré dans la fente synaptique en agissant sur la synthèse, le stockage ou la libération des catécholamines.

Ils atténuent ou suppriment les effets alpha et bêta de la stimulation sympathique. Ils inhibent ou affaiblissent l'action des sympathomimétiques indirects. Ils exaltent les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline.

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES CATÉCHOLAMINES

Trois enzymes participent à la synthèse de la noradrénaline : la tyrosine hydroxylase, la dopadécarboxylase, la dopamine bêtahydroxylase. Elles agissent respectivement sur la tyrosine, la dopa et la dopamine (fig. 5.1).

L'alphaméthylparatyrosine est l'inhibiteur de la tyrosine hydroxylase.



Elle entraîne un épuisement progressif en catécholamines endogènes. Elle a été proposée dans le phéochromocytome, tumeur de la médullosurrénale, caractérisée par le développement des cellules chromaffines, par la sécrétion accrue d'adrénaline et par des poussées hypertensives graves. L'alphaméthylparatyrosine sert en pharmacodynamie biochimique pour étudier le taux de renouvellement des catécholamines. Rappelons que le taux de noradrénaline cytoplasmique régule l'activité de la tyrosinehydroxylase et que les substances adrénergiques α_2 diminuent la libération de la noradrénaline et accroissent la teneur en noradrénaline du cytoplasme.

Le **carbidopa** et le **bensérazide** inhibent l'activité de la dopadécarboxylase à la périphérie. Ils sont étudiés avec les antiparkinsoniens.

Le **disulfirame** ou antabuse est un inhibiteur de la dopamine bêtahydroxylase et de ce fait entraîne une accumulation de dopamine et une diminution de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses.

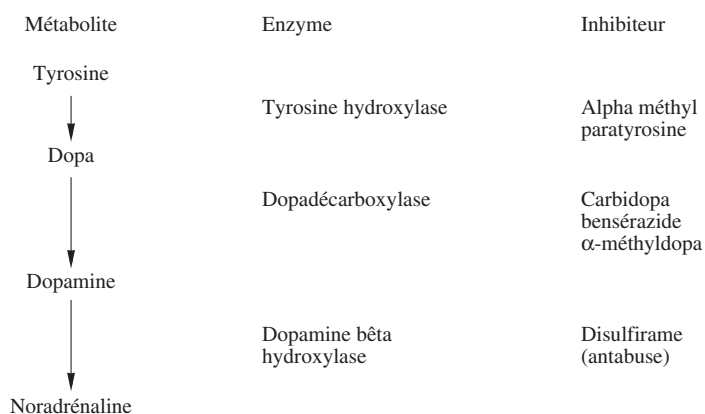


Fig. 5.1. Biosynthèse de la noradrénaline.

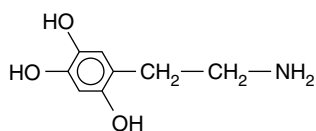
INHIBITEURS DU STOCKAGE DE LA NORADRÉNALINE

La noradrénaline est recaptée par un transporteur glycoprotéique à 12 domaines transmembranaires situés dans la membrane plasmique. Le fonctionnement du transporteur dépend du taux de sodium intracellulaire, de la concentration en chlorure extracellulaire et de la phosphorylation oxydative. Un transporteur analogue se trouve dans la membrane granulaire. La noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et l'acide gamma-aminobutyrique (gaba) sont recaptés par le même mécanisme.

La réserpine inhibe le recaptage granulaire de la noradrénaline et favorise ainsi la déplétion en catécholamines.

L'imipramine, la cocaïne, l'éphédrine inhibent le recaptage axonal et agissent au niveau de la membrane neuronale.

La **6-hydroxydopamine** se concentre dans les granules de stockage de la noradrénaline, chasse la noradrénaline et provoque la dégénérescence des fibres postganglionnaires adrénergiques.



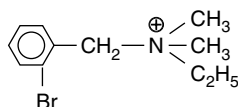
La 6-aminodopamine possède la même action que le 6-hydroxydopamine mais agit plus lentement. Elle se transforme dans l'organisme en 6-hydroxydopamine.

Sympathectomie immunologique. — L'injection à des rats de sérum anti-système nerveux ortho-sympathique amène la destruction définitive du système noradrénergique. Les animaux grandissent sans système sympathique. Ils sont particulièrement sensibles à la noradrénaline.

INHIBITEURS DE LA LIBÉRATION DE CATÉCHOLAMINES

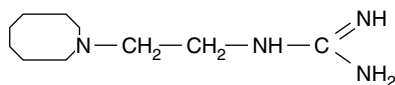
Les inhibiteurs de la libération de catécholamines ci-dessous n'ont plus d'applications thérapeutiques. Ce sont maintenant des réactifs pharmacologiques.

Brétylium



Le brétylium libère la noradrénaline et est hypertenseur dans une première phase. Ensuite, il supprime la libération de noradrénaline à la suite d'une stimulation électrique des fibres sympathiques. Il est hypotenseur dans une deuxième phase. Les parois des granules de stockage sont rendues moins perméables aux ions calcium. Le brétylium possède des propriétés anesthésiques locales. Il a été proposé comme antihypertenseur puis a été abandonné parce qu'il présente des phénomènes de tolérance. De plus, il entraîne de la congestion nasale, de la dyspnée, des diarrhées.

Guanéthidine



La guanéthidine est une guanidine substituée par un cycle octa hydroazocinylé-thyle. Elle présente un effet hypertenseur transitoire, par libération de noradrénaline, suivi d'un effet hypotenseur durable par déplétion des réserves en catécholamines. La guanéthidine prend la place de la noradrénaline dans les granules synaptiques et en est libérée par stimulation nerveuse, par la réserpine ou l'amphétamine. Elle inhibe le recaptage de la noradrénaline au niveau de la paroi des granules; elle rend inefficace la stimulation sympathique mais exalte l'effet de l'administration d'adrénaline ou de noradrénaline.

La guanéthidine est dépourvue d'action centrale car elle ne traverse pas la barrière hémato-méningée.

La guanéthidine est anesthésique locale et empêche la propagation de l'influx dans les fibres sympathiques. Elle bloque la conduction des influx antidromiques.

MÉTHODES D'ÉTUDE DE L'ACTION SYMPATHECTOMISANTE

On recherche l'inhibition des effets de la stimulation des nerfs sympathiques postganglionnaires, l'inhibition des sympathomimétiques indirects, amphétamine et tyramine, la potentialisation de la noradrénaline injectée par voie intraveineuse. On opère sur le chien anesthésié dont on enregistre la pression artérielle et l'électrocardiogramme et sur le chat anesthésié dont on stimule la fibre postganglionnaire sympathique cervicale et enregistre les contractions de la membrane nictitante.

Ces essais sont complétés par des recherches de pharmacodynamie biochimique sur les enzymes de la synthèse de la noradrénaline.

6

EXCITOGANGLIONNAIRES ET GANGLIOPLÉGIQUES

Les ganglions du système nerveux autonome sont soumis à l'action de médicaments : les uns les stimulent entraînant une excitation des fibres sympathiques postganglionnaires, les autres interrompent la conduction nerveuse à leur niveau ; certains sont excitoganglionnaires puis ganglioplégiques.

Les excitoganglionnaires sont des substances qui produisent au niveau de la membrane postsynaptique du ganglion une dépolarisation d'où résulte une stimulation de la fibre postganglionnaire ; la persistance de cette dépolarisation produit un blocage de la transmission.

Les ganglioplégiques produisent d'emblée, sans stimulation initiale, un blocage en agissant comme compétiteurs de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique. Ils empêchent ainsi la production d'une dépolarisation et d'un influx nerveux dans la fibre postganglionnaire.

Transmission de l'influx nerveux dans le ganglion du système nerveux autonome

La fibre préganglionnaire parasympathique provient des centres bulboprotubérantiels et sacrés, la fibre préganglionnaire sympathique des centres médullaires. Elles se terminent dans un ganglion. Du ganglion part une fibre postganglionnaire courte pour le système parasympathique, longue pour le système sympathique. L'influx nerveux de la fibre préganglionnaire produit une libération d'acétylcholine en liaison avec l'entrée de calcium dans le neurone. L'acétylcholine franchit l'espace synaptique et se fixe sur les récepteurs de la membrane du neurone postganglionnaire. L'activation de ces récepteurs induit la naissance du potentiel postsynaptique non propagé qui, lorsqu'il atteint une certaine valeur, provoque la propagation du potentiel d'action le long de la fibre postsynaptique. L'activation prend fin par la disparition de l'acétylcholine qui diffuse. On a trouvé dans le ganglion des récepteurs nicotiniques qui entraînent la dépolarisation initiale de la fibre postganglionnaire ; ils sont activés par l'acétylcholine, inhibés par les ganglioplégiques ; on a décelé des récepteurs muscariniques, responsables de la dépolarisation retardée ; ils sont activés par l'oxotrimorine, inhibés par l'atropine, la morphine, mais non touchés par les ganglioplégiques ; on a reconnu des récepteurs adrénergiques ou dopaminergiques qui entraîneraient une hyperpolarisation. L'hyperpolarisation est annulée par l'atropine et les adréno-lytiques alpha. La sérotonine, l'histamine, certains polypeptides stimulent les ganglions par des récepteurs spéciaux (fig. 6.1).

On a mis en évidence de l'acétylcholine dans le liquide de perfusion du ganglion cervical supérieur après stimulation de la fibre préganglionnaire mais non après stimulation de la fibre postganglionnaire. La perfusion

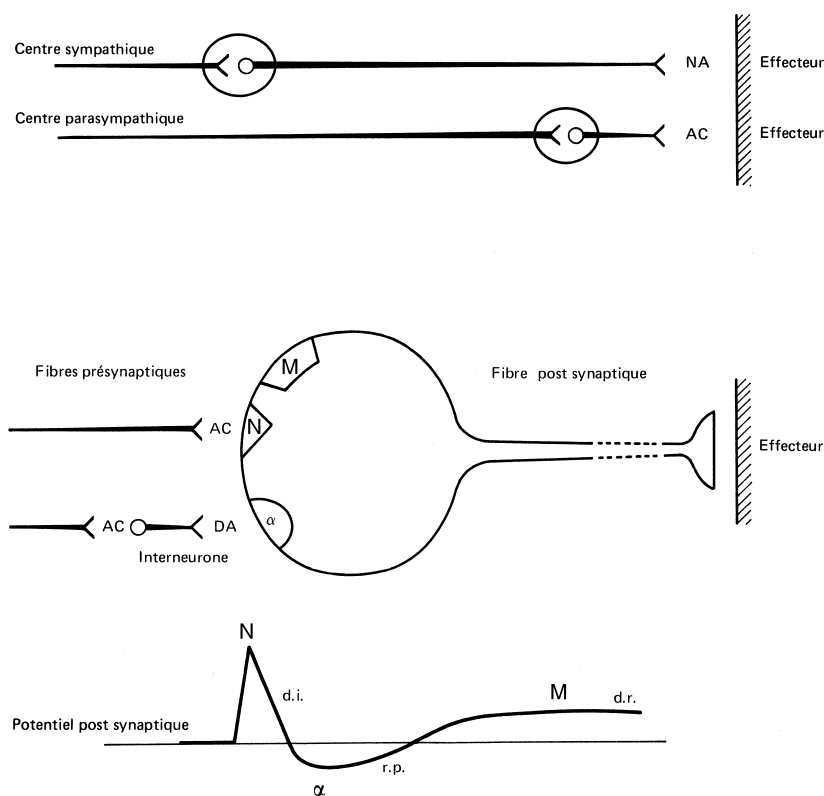


Fig. 6.1. Schéma de la transmission dans la cellule ganglionnaire du système nerveux autonome et explication du potentiel postsynaptique.

La cellule ganglionnaire présente des récepteurs nicotiniques N, des récepteurs muscariniques M, des récepteurs adrénergiques α ; d.i. : dépolarisation initiale ; d.r. : dépolarisation retardée ; r.p. : repolarisation.

d'acétylcholine dans le ganglion cervical supérieur provoque la contraction de la membrane nictitante chez le chat et l'apparition de trains de potentiels d'action dans les fibres postganglionnaires sympathiques.

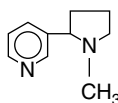
En résumé, le passage de l'influx dans le ganglion du système nerveux autonome est interrompu par blocage de la synthèse d'acétylcholine dans la fibre préganglionnaire (hémicholinium), par blocage de la libération d'acétylcholine à la terminaison de la fibre préganglionnaire (anesthésiques locaux), par blocage des récepteurs cholinergiques de la fibre postganglionnaire (ganglioplégiques).

La médullosurrénale, directement stimulée par le nerf splanchnique, peut être assimilée à un ganglion sympathique ayant subi une évolution spéciale.

EXCITOGANGLIONNAIRES

Ils excitent puis bloquent les ganglions du système nerveux autonome.

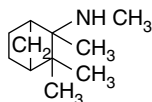
Nicotine



La nicotine est extraite de *Nicotiana tabacum*, Solanacée. C'est un réactif du laboratoire de pharmacodynamie et non un médicament.

Action sur le système nerveux central

La nicotine est un stimulant central, elle provoque des tremblements et des convulsions. Elle stimule la substance réticulée du mésencéphale. Elle désynchronise le tracé de l'électroencéphalogramme et entraîne une hypersynchronisation de l'hippocampe (ondes thêta). Les effets centraux de la nicotine ne sont pas bloqués par l'atropine mais par un ganglioplégique qui traverse la barrière hémato-méningée, la **mécamylamine** (méthylaminotriméthylnorcamphane) :



La nicotine excite les cellules médullaires de Renshaw et diminue ainsi les réflexes médullaires mono et polysynaptiques en augmentant l'inhibition récurrente.

La nicotine provoque la libération de l'hormone posthypophysaire anti-diurétique.

Action sur le système respiratoire

La nicotine stimule les chimiorécepteurs du sinus carotidien et de la zone cardio-aortique entraînant de la polypnée et de l'hypertension.

Elle excite les récepteurs situés dans les vaisseaux coronaires, les vaisseaux pulmonaires et dans les ventricules et provoque la triple réaction dite de Bezold-Jarisch : apnée, bradycardie et hypotension (fig. 6.2).

À forte dose, elle entraîne la paralysie respiratoire (10 à 30 mg/kg, chez le chien).

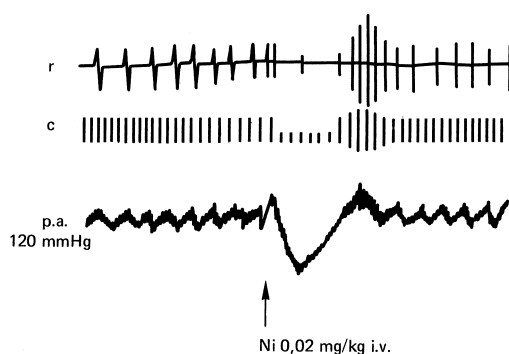


Fig. 6.2. Tracés de la réaction de BEZOLD-JARISCH chez le chien.

r : respiration ; c : mécanogramme cardiaque ; p.a. : pression artérielle à la carotide ; Ni : nicotine.

Action sur le système cardio-vasculaire

L'action de la nicotine sur la pression artérielle est typique. Chez le chien, à faible dose (0,02-5 mg/kg) on reconnaît trois phases : une hypotension fugace avec bradycardie, une hypertension en flèche avec tachycardie, un dôme hypertensif, une hypotension compensatrice, un retour à la normale. Ce phénomène ressemble à l'hypertension provoquée par l'acétylcholine à forte dose chez le chien atropiné. L'hypotension fugace avec bradycardie est expliquée par la stimulation des ganglions parasympathiques, la flèche hypertensive fugace par la stimulation des ganglions sympathiques et la libération de la noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques. Le dôme hypertensif est attribué à la libération d'adrénaline par la médullosurrénale (fig. 6.3).

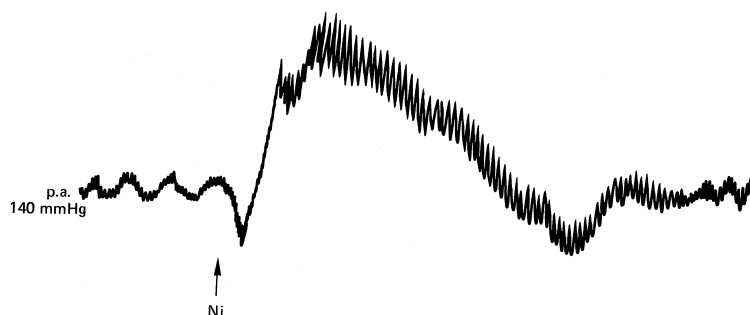


Fig. 6.3. Tracé de la PA chez le chien qui a reçu 5 mg/kg de nicotine IV.

La nicotine est un coronarodilatateur. Elle accroît la fréquence et la force des battements cardiaques et la consommation d'oxygène par le myocarde.

Action sur le système nerveux autonome

La nicotine est mydriatique. Sur l'intestin elle provoque une contraction violente par stimulation des ganglions parasympathiques puis un relâchement par stimulation des ganglions sympathiques (fig. 6.4).

Langley, en 1903, en badigeonnant les ganglions du système nerveux autonome avec de la nicotine à 1 %, a démontré l'effet excitant puis le blocage ganglionnaire.

La fibre postganglionnaire demeure directement excitable comme cela est démontré sur la membrane nictitante du chat (fig. 6.5). La stimulation de la fibre préganglionnaire n'entraîne plus la contraction de la membrane nictitante. La stimulation de la fibre postganglionnaire ou l'injection d'adrénaline déterminent la contraction.

Les ganglioplégiques suppriment l'effet excitant de la nicotine.

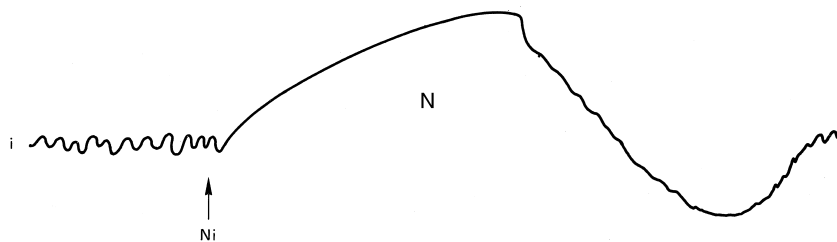


Fig. 6.4. Tracé des mouvements intestinaux chez le chien qui a reçu 5 mg/kg de nicotine IV.

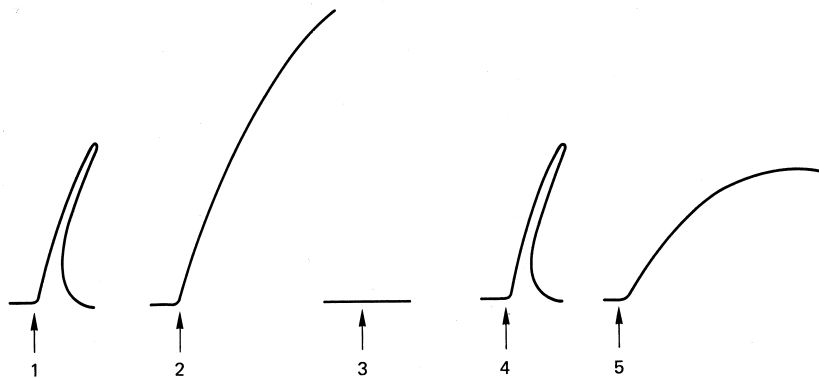


Fig. 6.5. Contractions de la membrane nictitante du chat avant et après nicotine.

1. Stimulation de la fibre préganglionnaire du ganglion cervical supérieur.
2. Injection intraveineuse de nicotine (0,2 mg/kg).
3. Stimulation de la fibre préganglionnaire du ganglion cervical supérieur.
4. Stimulation de la fibre postganglionnaire du ganglion cervical supérieur.
5. Injection intraveineuse d'adrénaline, la membrane nictitante reste directement excitable.

Autres actions

La nicotine induit la fibrillation des muscles striés par action sur la plaque motrice. Elle provoque leur contraction en libérant le calcium du réticulum sarcoplasmique et en facilitant l'entrée du calcium extracellulaire dans la fibre musculaire striée.

La nicotine augmente la glycémie et les acides gras libres plasmatiques. Elle raccourcit le temps de coagulation.

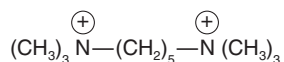
L'excès de l'usage du tabac entraîne la névrite rétrobulbaire, l'artérite oblitérante.

L'intoxication aiguë par la nicotine est caractérisée par une irritation gastro-intestinale : douleurs, vomissements, diarrhée ; des troubles cardiaques : tachycardie et arythmie ; des troubles nerveux : vertiges et syncopes.

Pour aider à la désintoxication tabagique, on utilise des dispositifs transdermiques (*Nicopatch*) ou des gommes à mâcher (*Nicorette*) à la dose de 2 ou 4 mg par tablette de gomme. L'assuétude au tabac accroît l'affinité du récepteur nicotinique pour l'acétylcholine et induit la libération de dopamine dans le système mésolimbique.

GANGLIOPLÉGIQUES

Les ganglioplégiques bloquent d'emblée la transmission ganglionnaire en empêchant la dépolarisation de la membrane postsynaptique et la naissance d'un influx dans la fibre postganglionnaire.

Pentaméthonium

Le pentaméthonium est, avec l'hexaméthonium, le type même du ganglioplégique, étudié en 1951 par Paton et Zaimis. Le pentaméthonium et l'hexaméthonium ont les mêmes propriétés pharmacodynamiques.

Action sur le système nerveux autonome

Le pentaméthonium abolit les effets de la stimulation préganglionnaire des fibres sympathiques et parasympathiques. On observe chez le chat l'inhibition de la contraction de la membrane nictitante et l'absence d'hypertension artérielle par stimulation du bout périphérique du nerf splanchnique chez le chien (inhibition du sympathique). Chez le chien, la stimulation du bout périphérique du nerf vague ne provoque plus de bradycardie et d'hypotension (inhibition parasympathique).

L'excitabilité des fibres postganglionnaires n'est pas altérée. Les effets de l'acétylcholine sont conservés, ceux de l'adrénaline et de la noradrénaline sont exaltés.

Sous l'influence du pentaméthonium, sont abolis les effets des excitations réflexes du système nerveux autonome : l'hypertension par stimulation du bout central du nerf vague chez le chien, l'hypertension par stimulation du glomus carotidien barosensible, la bradycardie réflexe adrénalinique.

Action cardio-vasculaire

La pression artérielle est abaissée par suppression du tonus sympathique du cœur et des vaisseaux. Le débit cardiaque est diminué de même que les débits des vaisseaux cérébraux, rénaux, splanchniques, pulmonaires. La résistance vasculaire périphérique est réduite. L'hypotension est moins marquée en position couchée. Elle est nette en position verticale : l'hypotension est orthostatique.

La sécrétion de rénine est diminuée.

Action sur les fibres lisses

Le pentaméthonium produit une mydriase passive, une paralysie du tractus gastro-intestinal (qui conduit à la constipation et même à l'iléus paralytique), une atonie de la vessie avec rétention d'urine, une impuissance sexuelle.

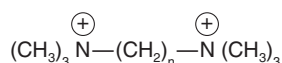
Action sur les sécrétions

Les sécrétions sont tariées : sécheresse de la bouche, hypochlorhydrie gastrique.

Le pentaméthonium a été utilisé aux doses orales quotidiennes de 0,4 à 1,2 g dans l'hypertension artérielle grave, dans les affections circulatoires périphériques, dans les sciaticues, les algies cervico-brachiales.

Il entraîne une atonie musculaire, une faiblesse musculaire généralisée, de la gêne respiratoire, des risques d'hypotension orthostatique.

On a synthétisé les dérivés des méthoniums.



Les termes où $n = 2$ et 3 sont presque inactifs. Les termes de 4 à 6 sont ganglioplégiques, mais l'hexaméthonium est absorbé de façon irrégulière par le tube digestif. Le terme où $n = 10$ est curarisant. Les termes où $n = 12$ à 14 sont anticholinestérasiques et muscariniques. Les termes en 18 et au-delà, sont tensioactifs, antiseptiques et détergents.

Méthodes d'étude des ganglioplégiques

– Sur la pression artérielle :

- Effet antinicotinique. – Sur le chien anesthésié, la nicotine est hypertensive. Sur le chien anesthésié et atropiné, l'acétylcholine et la carbaminoylcholine provoquent une hypertension. Après injection d'un ganglioplégique l'effet nicotinique sur la pression artérielle est diminué ou supprimé.

On préfère remplacer la nicotine par un excitoganglionnaire pur, le diméthylphénylpipérazinium (DMPP).

On peut opérer de même sur le chat anesthésié.

- Perte de l'effet hypertenseur de la stimulation du bout central du nerf vague. – Chez le chien anesthésié, la stimulation du bout central du nerf vague provoque une action biphasique sur la pression artérielle. Après administration d'un ganglioplégique on observe une hypotension et la stimulation vagale devient inefficace (fig. 6.6).

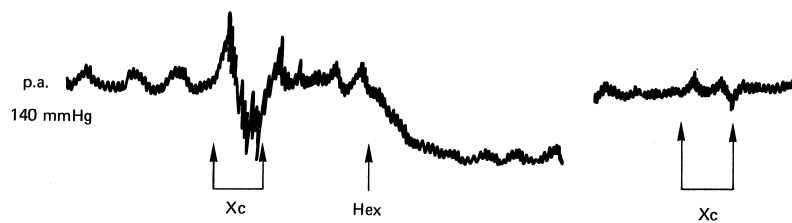


Fig. 6.6. Effet d'un ganglioplégique sur la stimulation électrique du bout central du nerf vague chez le chien.

p.a. : pression artérielle à la carotide ; Xc : stimulation électrique ; Hex : injection intraveineuse d'hexaméthonium (5 mg/kg).

– Sur la membrane nictitante :

La membrane nictitante ou troisième paupière du chat est innervée par le nerf ciliaire long issu du ganglion cervical supérieur, qui fait suite au ganglion cervical moyen et au ganglion stellaire dans la chaîne ganglionnaire paravertébrale. La stimulation de la chaîne ganglionnaire ou du nerf ciliaire long entraîne une contraction rapide et brève de la membrane nictitante. L'injection d'adrénaline induit une contraction soutenue. Après administration d'un ganglioplégique, la contraction provoquée par stimulation de la chaîne ganglionnaire est supprimée. Les contractions déterminées par l'adrénaline et la stimulation du nerf ciliaire long sont conservées (fig. 6.7).

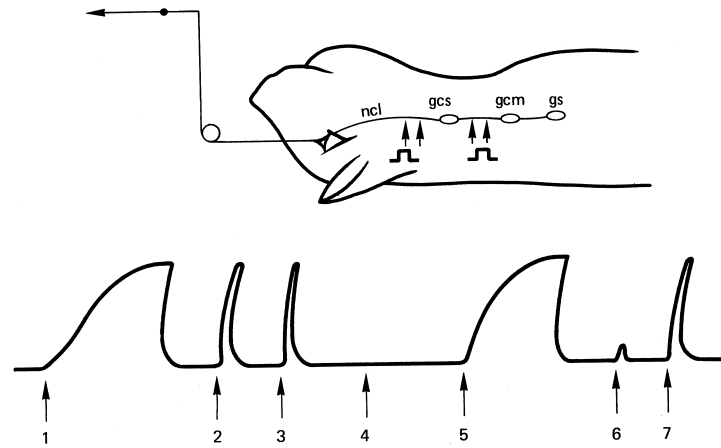


Fig. 6.7. Essai de la membrane nictitante chez le chat.

ncl : nerf ciliaire long ; gcs : ganglion cervical supérieur ; gcm : ganglion cervical médian ; gs : ganglion stellaire.

1, 5 : injections d'adrénaline ; 2, 6 : stimulations de la fibre préganglionnaire ; 3, 7 : stimulations de la fibre postganglionnaire ; 4 : injection intraveineuse d'hexaméthonium (5 mg/kg).



Médicaments du système nerveux central

L'action des médicaments met en jeu des transmissions neuronales complexes, constamment soumises à des rétrorégulations (*feed-back*). Les neuro-amines, acétylcholine, catécholamines (noradrénaline et adrénaline, dopamine) sérotonine, histamine, les acides aminés activateurs (acides aspartique et glutamique), l'acide gamma-aminobutyrique, acide aminé sédatif et, enfin, les neuropeptides (enképhalines, substance P...) sont impliqués dans ces mécanismes centraux. De nouveaux peptides tels que l'orexine, active sur le comportement alimentaire et la régulation du sommeil, sont maintenant identifiés dans le cerveau et leurs rôles élucidés.

Par l'activation ou l'inhibition de récepteurs neuronaux, pré- ou postsynaptiques, les neuromédiateurs permettent le délicat fonctionnement du système nerveux central (SNC).

Dès lors, l'action des médicaments du SNC est rarement univoque.

7 | ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX

Les anesthésiques généraux suspendent les sensibilités douloureuse, thermique, tactile, les mouvements volontaires, le tonus musculaire et les mouvements réflexes entraînant ainsi la résolution musculaire.

A dose normale, ils ne touchent pas le fonctionnement du diaphragme. Ils provoquent une insensibilisation générale et une paralysie réversible ainsi que la perte de conscience. Ils induisent le « sommeil anesthésique ». On les considère comme des anesthésiques centraux, agissant sur le système nerveux central, par opposition aux anesthésiques locaux, actifs à la périphérie. Les anesthésiques généraux sont des gaz, des liquides volatils administrés par voie pulmonaire ou des solutions injectées par voie intraveineuse.

Qualités d'un bon anesthésique général

L'anesthésique général doit présenter 1) un coefficient thérapeutique élevé; 2) une induction rapide de l'anesthésie, sans excitation; 3) un réveil rapide, avec un effet analgésique prolongé; 4) une insensibilisation et un relâchement musculaire complets; 5) l'absence d'effets secondaires immédiats (accidents cardio-vasculaires et respiratoires), postanesthésiques (vomissements, nausées), tardifs (lésions hépatiques, rénales, cardiaques). Les anesthésiques volatils ou gazeux doivent être ininflammables, non explosifs, actifs à concentration faible pour éviter l'hypoxie, non décomposables par la chaux sodée. Les anesthésiques par voie intraveineuse ne doivent pas être irritants pour l'endothélium vasculaire.

Stades de l'anesthésie

L'anesthésie s'installe en plusieurs stades plus ou moins distincts : un stade d'analgésie, un stade d'excitation par inhibition des centres corticaux avec perte de la conscience, un stade chirurgical, caractérisé par une résolution musculaire et la perte des réflexes oculo-palpébral d'abord et pupillaire ensuite. Au-delà du stade chirurgical la poursuite de l'administration de l'anesthésique amène à un stade toxique : le bulbe est atteint, le patient est en apnée, il se cyanose, le pouls devient filant.

Retour à l'état de veille

Dès que cesse l'administration de l'anesthésique, les fonctions réapparaissent dans l'ordre inverse de leur disparition : réflexe pupillaire, réflexe oculo-palpébral, tonus musculaire, abdominal, réflexe peaucier, etc.

Accidents et incidents de l'anesthésie

Les accidents et incidents sont immédiats ou retardés et portent sur les fonctions respiratoire, cardiaque, vasculaire, digestive. Les accidents respiratoires

comprennent l'apnée, les spasmes laryngés ou pharyngés, l'hypersécrétion bronchique et l'atélectasie (collapsus des alvéoles).

Les accidents cardiaques peuvent être dus :

- à une stimulation des fosses nasales (nerf trijumeau), du larynx (nerf laryngé supérieur, branche du nerf pneumogastrique) qui entraîne une inhibition du centre bulbaire : c'est la syncope laryngoréflexe ;
- à une fibrillation ventriculaire, observée avec les anesthésiques volatils halogénés : elle est dite syncope adrénalino-chloroformique.

De plus des arythmies, des extrasystoles, des rythmes nodaux et de la tachycardie peuvent être observés.

Les incidents vasculaires consistent en hypotension (barbituriques), hypertension (par excès de gaz carbonique), choc, avec fuite plasmatique, hémococoncentration, hypotension.

Les incidents digestifs, rares, procèdent de vomissements qui peuvent obstruer les voies respiratoires. Après l'anesthésie, le patient peut présenter des atteintes des bronches, des ictères, de l'albuminurie, des incidents cardiaques. Avec les progrès de la réanimation ces incidents sont rares.

Pharmacocinétique des anesthésiques généraux

Les anesthésiques gazeux ou volatils pénètrent dans les poumons, puis le sang pour atteindre le cerveau. La pénétration dans les poumons est fonction de la concentration dans l'air inspiré et de la ventilation pulmonaire. Le passage à partir des poumons vers le sang dépend de la concentration sanguine, de la perméabilité de la paroi alvéolaire, du débit circulatoire, de la solubilité de l'anesthésique dans le sang. On définit une concentration alvéolaire minimale (CAM), anesthésique chez 50 % des patients, variable selon l'âge. Les anesthésiques injectés par voie intraveineuse comme les anesthésiques administrés par voie pulmonaire traversent la barrière hématoencéphalique, diffusent rapidement dans les cellules nerveuses. Leur pénétration dépend de leur coefficient de partage cerveau/sang : halothane-2,6 ; méthoxyflurane-2,3 ; éther-1,1.

Les anesthésiques gazeux sont éliminés par les poumons après arrêt de l'anesthésie et hyperventilation. Les anesthésiques volatils peuvent s'accumuler transitoirement dans les graisses puis être éliminés soit par voie pulmonaire, soit par voie urinaire après transformation métabolique par les enzymes qui les rendent hydrophiles. Les anesthésiques par voie intraveineuse sont éliminés par le rein et subissent l'action des enzymes de dégradation. Par répétition des doses d'anesthésique on prolonge l'effet anesthésique et on maîtrise moins bien le processus d'élimination. La figure 7.1 montre l'évolution pharmacocinétique d'un anesthésique gazeux.

Théories de l'action anesthésique

Plusieurs théories ont été proposées. Aucune n'est entièrement satisfaisante. Chacune semble présenter une part de vérité. On peut distinguer les théories

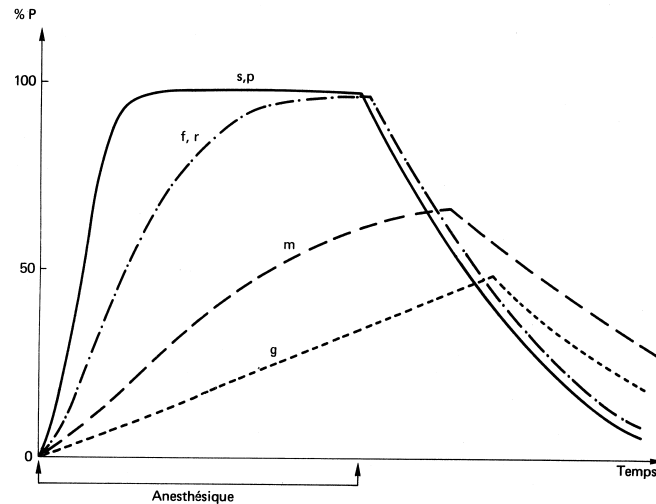


Fig. 7.1. Pharmacocinétique d'un anesthésique gazeux comme le protoxyde d'azote.

s, p : sang, poumons ; f, r : foie, reins ; m : muscles ; g : graisses ; P : pression partielle maximale d'anesthésique.

physiques, biochimiques, neurophysiologiques. Parmi les théories physiques, citons la vieille théorie de Meyer et Overton (1899) selon laquelle il y aurait une relation entre la liposolubilité et l'action narcotique. Selon Traube (1904) l'action narcotique est reliée à la tensioactivité des anesthésiques qui ont tendance à se placer à l'interface eau-lipides entraînant une modification des constantes diélectriques. Cette théorie a été reprise récemment car sur des membranes artificielles de phospholipides on a observé une modification de la résonance paramagnétique électronique (RPE) sous l'influence des anesthésiques gazeux ou volatils. Les théories biochimiques font intervenir une modification des processus d'oxydoréduction cellulaire, ce qui est vrai, et de découplage de la phosphorylation oxydative. Les théories neurophysiologiques attribuent l'action anesthésique à une rupture de la conduction de l'influx nerveux de la périphérie vers la formation réticulée du mésencéphale.

Sont inhibés les récepteurs des acides aminés activateurs, glutamate et aspartate. On distingue les récepteurs canaux-ioniques NMDA (N méthyl-D-aspartate), AMPA (aminométhylisoxalone propionate), kaïnate et les récepteurs métabotropiques Glu_1 à Glu_5 couplés à des protéines G.

L'inhibition des canaux ioniques membranaires entraîne la sédation par hyperpolarisation de la membrane neuronale.

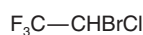
On constate une facilitation de la transmission gaba-ergique par les barbituriques et le propofol.

ANESTHÉSIE PAR INHALATION

Protoxyde d'azote N₂O

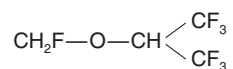
Le protoxyde d'azote a été appelé « gaz hilarant » parce qu'il donne une sensation agréable de légèreté et de détachement, au cours de la phase d'excitation. C'est un gaz incolore comburant comme l'oxygène avec lequel il donne des mélanges tonants. Pour un mélange à 25 % de O₂ et 75 % de N₂O, ce gaz suscite des bourdonnements d'oreille, de l'euphorie, de l'ivresse et de l'analgésie. Il est employé en mélange à 15 % de O₂ et 85 % de N₂O pour obtenir une anesthésie légère sans myorésolution. Il est utilisé en association avec d'autres anesthésiques qu'il relaie ou qui le relaient. Il a été retenu comme un des médicaments essentiels dans la liste établie en 1977 et rééditée en 1980, 1983 et 1990 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il présente une induction et un éveil rapide, une bonne tolérance des voies respiratoires et du cœur.

Halothane. *Fluothane*



L'halothane fait partie du groupe des fréons. Liquide incolore, d'odeur agréable, il est stabilisé par 1 pour dix mille de thymol il se décompose à la lumière, mais non en passant sur la chaux sodée. Il n'est ni inflammable ni explosif. À la concentration de 1 à 1,2 % dans l'air, il provoque l'anesthésie avec une induction courte, un réveil rapide et une bonne résolution musculaire. Hypotenseur par diminution de la résistance vasculaire périphérique, il peut provoquer une syncope adrénalino-chloroformique et, de façon exceptionnelle, des nécroses hépatiques. Il est associé au protoxyde d'azote et aux myorelaxants. Il est éliminé par l'urine sous forme d'acide trifluoroacétique. Il a été retenu par l'OMS comme médicament essentiel.

Sévoflurane. *Sévorane*



Le sévoflurane appartient au même groupe que l'halothane. Il est administré en mélange avec l'oxygène pur ou associé au protoxyde d'azote, à une concentration comprise entre 0,5 % et 3 %. L'induction est courte, le réveil rapide. Fortement liposoluble, il est métabolisé par le foie en isopropanol hexafluoré. Il peut donner des bradycardies et des hypotensions. Comme les autres fréons, il sensibilise le cœur aux catécholamines (syncope adrénalinochloroformique).

Sont encore utilisés le trichloréthylène ou trilène, et l'éther éthylique. L'éther éthylique, quoique retenu sur la liste de l'OMS, présente de nombreux inconvénients. Il est actif dans un mélange à 6,5 % d'air, à une concentration proche

de la concentration toxique. Il entraîne un refroidissement pulmonaire, des spasmes laryngés et pharyngés; des nausées et vomissements surviennent après l'anesthésie. Il est tachycardisant par stimulation sympathique. Le chloroforme a été abandonné pour son effet toxique sur le cœur (syncope adrénalino-chloroformique). En administration répétée chez des animaux il a été trouvé cancérigène (tumeurs épithéliales rénales chez le rat, carcinomes hépatocellulaires chez la souris).

Pratique de l'anesthésie par inhalation

À côté de la méthode au goutte à goutte employée autrefois pour l'éther et le chloroforme, pratiquement abandonnée, on utilise des méthodes faisant appel à des appareillages perfectionnés dont le fonctionnement de principe est schématisé dans la figure 7.2 :

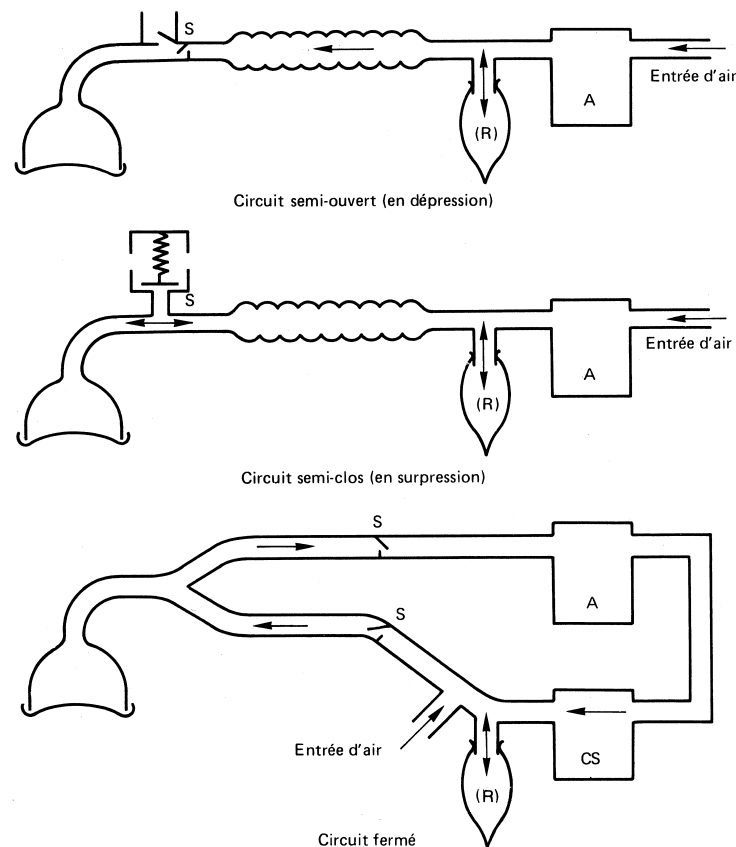


Fig. 7.2. Différents modes d'administration des anesthésiques gazeux ou volatils.

A : anesthésique ; CS : chaux sodée ; R : sac respirateur ; S : soupapes.

- *méthode en circuit semi-ouvert* : l'air inspiré passe au-dessus de l'anesthésique volatil, se charge en vapeur ; à l'expiration un clapet interdit le retour de l'air expiré dans le ballon de caoutchouc. La pression dans le système est négative ;
- *méthode en circuit semi-clos* : l'air inspiré passe au-dessus de l'anesthésique volatil, une partie de l'air expiré se mélange à de l'air neuf chargé d'anesthésique. La pression est positive, l'expiration force un clapet taré : ce système a l'avantage de réchauffer l'air inspiré et de maintenir la pression partielle de CO_2 ;
- *méthode par intubation* : le mélange d'air et d'anesthésique est forcé dans une sonde trachéale, indépendamment du rythme ventilatoire du sujet ;
- *méthode en circuit fermé* : l'air inspiré passe sur l'anesthésique, se mélange à l'air expiré. L'apport d'air frais, d'oxygène et d'anesthésique se fait à la demande. Le gaz carbonique en excès est capté par la chaux sodée. Ce système a l'avantage de mieux maîtriser l'anesthésie, d'éviter le refroidissement du sujet ; il ne peut être employé avec des produits qui sont décomposés par la chaux sodée.

ANESTHÉSIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE

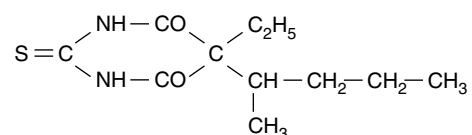
L'anesthésie par voie intraveineuse a été utilisée dès 1872 par Oré qui injectait de l'hydrate de chloral, encore utilisé de nos jours pour anesthésier le rat. Depuis, cette voie a pris un grand développement grâce aux thiobarbituriques. On reconnaît plusieurs avantages à cette voie : concentration sanguine d'emblée maximale, pénétration immédiate dans le cerveau, endormissement instantané, période d'induction brève. Les inconvénients résident dans le risque de surdosage avec arrêt respiratoire : le métabolisme et l'élimination (urinaire) sont lents ; l'anesthésie est lentement réversible ; le réveil n'est pas rapide.

Barbituriques

Ont été successivement utilisés : le barbital, le butobarbital, l'hexobarbital, le pentobarbital, le penthiobarbital.

L'hexobarbital n'est plus utilisé qu'en narcoanalyse. Le pentobarbital est utilisé en expérimentation pharmacodynamique et en médecine vétérinaire (nembutal vétérinaire).

Thiopental, Penthiobarbital. *Pentothal*



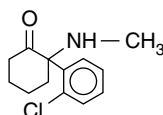
On utilise le sel sodique.

On procède par injection intraveineuse lente d'une solution à 2,5 %. On injecte de 0,5 à 1 g, au total, avec une dose initiale et des doses complémentaires en fonction du besoin. L'induction est rapide. Une injection trop brutale provoquerait une apnée par réflexe vagal et spasme de la glotte. Le penthiobarbital provoque, comme tous les barbituriques, une dépression respiratoire, une dépression cardiaque et une hypotension. Un équipement d'assistance respiratoire est nécessaire. La myorésolution est incomplète, c'est pourquoi l'anesthésie est souvent complétée par l'administration de protoxyde d'azote. On peut associer au penthiobarbital des parasympatholytiques (atropine), des analgésiques (morphine), des curarisants. On évite son emploi dans les insuffisances respiratoires, les affections cardiaques ou hépatiques. Le penthiobarbital a été retenu dans la liste de l'OMS.

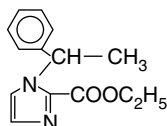
Benzodiazépines

Les benzodiazépines ont des propriétés hypnotiques utilisées en prémédication de l'anesthésie générale. Certaines d'entre elles ont été présentées en solution pour injection intraveineuse en vue d'induire l'anesthésie générale ; c'est le cas du **diazépam** (*Valium*) 10 à 20 mg en IV lente, du **midazolam** (*Hypnovel*) 9 à 18 mg par la même voie et du **flunitrazépam** (*Narcozep*) 1 à 2 mg en IV lente. Ces produits présentent les autres propriétés pharmacologiques des benzodiazépines : myorelaxantes, anxiolytiques, anticonvulsivantes. Leur antidote est le **flumazénil**, *Anexate*, une benzodiazépine d'affinité plus grande pour les récepteurs mais dépourvue d'activité pharmacologique aux doses où elle déplace ses congénères de leurs récepteurs (voir p. 88 et 181).

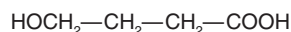
Kétamine. *Ketalar*



Antagoniste du récepteur NMDA, la kétamine, dérivée de la phénylaminocyclohexanone est un anesthésique général qui déprime l'activité du cortex et du thalamus. Elle augmente l'activité du système limbique et de la substance réticulée du mésencéphale. Elle détermine une perte de conscience avec anesthésie générale et analgésie, laquelle se poursuit après le réveil. Elle est utilisée comme inducteur d'anesthésie, adjuvant d'anesthésie ou comme anesthésique unique dans les interventions de courte durée, en obstétrique à la dose intraveineuse de 0,5 à 2 mg/kg. Elle est contre-indiquée dans l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux car elle provoque une tachycardie et une élévation de la pression artérielle transitoires. Elle peut entraîner une dissociation spaciotemporelle.

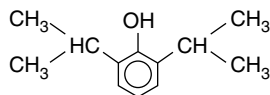
Etomidate. Hypnomidate

L'étomidate est le phénéthylimidazolcarboxylate d'éthyle, fortement lipophile. Il est administré en injection intraveineuse lente à la dose de 2 mg pour une anesthésie courte ou à la demande en association avec des anesthésiques volatils. Il peut induire des contractures violentes prévenues par les myorelaxants. Par répétition des doses, il induit une dépression du cortex surrénalien. L'installation de l'anesthésie et le réveil sont rapides. La demi-vie est de 2 à 4 heures. Il est hydrolysé par les estérases hépatiques en métabolites inactifs.

Gamma hydroxybutyrate de sodium. Gamma OH

Le gamma OH est un adjuvant de l'anesthésie pour accroître l'action des analgésiques en neurochirurgie, à la dose de 4 g, soit 50 à 100 mg par kg de poids corporel. Il provoque la sédation et un tracé de sommeil lent sans déprimer le réflexe de redressement. Sa durée d'action est de 1 h 30. Il est hypokaliémant et entraîne un effet de membrane. On lui associe 0,10 g de barbiturique en IV ou en suppositoires, et 0,5 mg d'atropine en IV. Il est contre-indiqué dans les troubles de la conduction cardiaque, l'hypertension artérielle, l'épilepsie, l'éclampsie, le delirium tremens.

L'usage abusif du gamma OH dans les « raves parties » entraîne l'abolition de la volonté et la perte de mémoire.

Propofol. Diprivan

Cette molécule très simple (diisopropyl 2-6 phénol), est douée de propriétés anesthésiques générales lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse à la dose de 2,0 à 2,5 mg/kg chez le patient. Son action est rapide et permet une anesthésie générale de brève durée (moins de une heure). Le propofol peut provoquer des variations de la pression artérielle et une apnée transitoire.

Il est activateur du récepteur de la glycine, du récepteur gaba-A, inhibiteur des récepteurs glutamate, NMDA, AMPA/kainate.

NEUROLEPTANALGÉSIE

On a associé des neuroleptiques puissants à des analgésiques de type morphinique également très puissants. L'association synergique du neuroleptique sur la formation réticulée et de l'analgésique au niveau du thalamus provoque une anesthésie générale qui permet les interventions chirurgicales de courte durée. On observe de la bradycardie et une légère hypotension. Il peut se produire une dépression respiratoire de type morphinique. L'anesthésie s'installe en 3 à 5 minutes après l'injection du mélange.

On associe dans un ml de solvant 0,05 mg de fentanyl (analgésique) et 2,5 mg de Dropéridol (neuroleptique). On injecte 0,1 mL par kg de poids corporel en poussant l'injection en 5 à 10 minutes. Cette méthode permet d'éviter une atteinte cardiaque chez les coronariens en particulier. Elle réclame l'équipement d'assistance respiratoire, l'administration d'un atropinique pour éviter la bradycardie et d'un antagoniste de la morphine pour éviter la dépression respiratoire.

ADJUVANTS D'ANESTHÉSIE

Pour éviter les réactions des patients on est amené à employer des parasymphatholytiques (atropine, scopolamine), des analgésiques morphiniques, des antiémétiques, des antihistaminiques, des curarisants. Les avantages des adjuvants résident dans la diminution des doses d'anesthésique. On minimise ainsi les risques de syncope, et on atténue la phase d'excitation. Les inconvénients proviennent de l'accumulation de toxiques dans l'organisme, contre-indiquée chez les vieillards et les insuffisants rénaux.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX

On distingue les méthodes de tri des méthodes plus spécifiques.

Pour les méthodes de tri, on introduit des souris dans des enceintes closes et on administre une quantité connue d'anesthésique volatil ou gazeux. On détermine ensuite les concentrations actives à l'aide d'appareils d'anesthésie. Enfin, on recherche les effets secondaires sur le cœur, les vaisseaux (pression artérielle), les fonctions rénale, hépatique, respiratoire. On détermine la pharmacocinétique par mesure des teneurs sanguines et cérébrales. Les effets retardés sont recherchés par des examens histologiques. L'imagerie par résonance magnétique et la tomographie par émetteurs de positons du cerveau complètent ces méthodes.

8 | HYPNOTIQUES

INTRODUCTION

Les hypnotiques sont des médicaments qui induisent aux doses thérapeutiques la sédation du système nerveux central (SNC) et le sommeil. A des doses plus élevées, ils entraînent l'anesthésie générale. Aux doses toxiques ils provoquent le coma. L'effet hypnotique diffère de l'anesthésie générale par le degré de sédation du SNC. À dose faible, les hypnotiques élèvent le seuil d'excitation du SNC, ils sont sédatifs.

Les travaux de Van Economo en 1926, de De Môle en 1927, de Hesse en 1931, de Jouvet et Passouant de nos jours ont permis de comprendre le mécanisme du sommeil et des hypnotiques. Les premiers hypnotiques utilisés ont été les bromures et le chloral.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LE SOMMEIL

Le sommeil est un phénomène physiologique, rythmique, caractérisé par une inhibition des fonctions cérébrales, un obscurcissement de la conscience, une résolution musculaire et un ralentissement des fonctions végétatives. Le sommeil détermine la suppression transitoire de l'activité psychique consciente et de la volonté. Il provoque la disparition des sensations olfactives, tactiles, visuelles et auditives, le ralentissement de la circulation et de la respiration, la suppression des mouvements volontaires.

On distingue le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

Le sommeil lent est caractérisé par un tracé électroencéphalographique (EEG) en ondes delta, de fréquence 4-8/s, d'amplitude de 20 à 200 μ V (ondes α de repos, fréquence 8-12/s, amplitude 20 à 50 μ V ; ondes β d'activité, fréquence 15 à 22/s, amplitude 15-20 μ V).

Le sommeil paradoxal est caractérisé par l'apparition d'ondes d'activité (désynchronisation corticale) et d'une hypersynchronisation du rhinencéphale. Il s'accompagne de mouvements rapides des yeux, d'une activité onirique, d'une abolition totale du tonus musculaire. L'individu passe par des phases de sommeil lent et de sommeil paradoxal (cycles de 2 à 3 heures) que les hypnotiques doivent respecter.

Insomnies

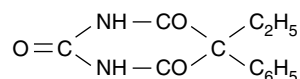
Les insomnies sont symptomatiques ou essentielles. Les insomnies symptomatiques sont la manifestation d'un état pathologique primitif (fièvre, rhumatisme) : l'administration d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires font cesser la cause de l'insomnie, le sommeil s'installe. Les insomnies essentielles, sans cause organique, sont initiales ou terminales. Les insomnies

initiales se manifestent au coucher dans les états d'anxiété, de surmenage; les insomnies terminales sont fréquentes chez les vieillards dans la seconde moitié de la nuit. Dans le premier cas, on utilisera des hypnotiques à action rapide et brève, dans le second cas des hypnotiques à action retardée.

BARBITURIQUES

L'acide barbiturique ou malonylurée n'est pas hypnotique mais le devient par substitution sur le —CH_2 du radical malonique. Nous prendrons comme type de barbiturique le phénobarbital.

Phénobarbital. *Gardéna*



Action sur le SNC

Le phénobarbital entraîne une dépression qui va de la sédation au coma. Il diminue l'excitabilité des centres nerveux. L'effet hypnotique survient entre 20 et 60 minutes. Il n'est pas accompagné d'effet analgésique (différence avec les morphiniques). Il est potentialisé par l'alcool éthylique, la réserpine, les neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol). Le phénobarbital raccourcit le temps d'endormissement et diminue la quantité totale de sommeil paradoxal.

Le phénobarbital est un anticonvulsivant, par diminution de l'excitabilité corticale et un antiépileptique. Il antagonise les convulsions provoquées par la strychnine, la picrotoxine, le pentétrizol, la toxine tétanique.

Action sur le cœur et les vaisseaux

A forte dose le phénobarbital provoque une dépression cardiaque et une hypotension. Associé aux inhibiteurs de la mono-aminoxydase (IMAO), il donne de la tachycardie.

Action sur la respiration

Le phénobarbital est un dépresseur par action directe sur le centre respiratoire, en diminuant ou en abolissant totalement sa sensibilité au gaz carbonique. Il s'ensuit un rythme respiratoire dit de Cheyne-Stokes.

Action sur la diurèse

Le phénobarbital à forte dose est antidiurétique par diminution de la filtration glomérulaire, du débit urinaire des électrolytes. A dose toxique, il apparaît une oligurie ou une anurie.

Action sur le métabolisme

Le phénobarbital diminue le métabolisme général et en conséquence la thermogénèse. Il entraîne une hypothermie très marquée chez les intoxiqués.

Tolérance aux barbituriques

A dose répétée, le phénobarbital perd une partie de son activité. Il faut en augmenter les doses. Ceci est expliqué par l'induction d'enzymes de dégradation des barbituriques : oxydases microsomiales hépatiques. Il s'installe un état de besoin.

Pharmacocinétique

Le phénobarbital est absorbé par l'intestin, passe dans la circulation sanguine et se lie aux protéines plasmatiques, mais ne persiste pas longtemps dans le sang. Sa demi-vie est comprise entre 50 et 120 heures. Il est fixé par les tissus adipeux et passe dans le lait. Il est attaqué par les enzymes microsomiales dont il provoque l'induction. Les oxydations conduisent à la formation d'alcool sur la chaîne latérale et de phénol en para sur le cycle phénylique. Il a été démontré une relation directe entre la demi-vie sanguine et la durée du sommeil selon l'espèce. Le sommeil est obtenu pour des doses de 1 à 3 mg par litre de plasma.

Effets latéraux du phénobarbital

Le phénobarbital peut provoquer des porphyries aiguës par stimulation de l'ALA synthétase qui contrôle la synthèse de l'acide amino-delta-levulinique, premier stade de la formation des porphyrines.

On observe également des réactions allergiques, œdème de la face ou des paupières, des dermatites érythémateuses, de l'urticaire.

Au réveil le phénobarbital peut provoquer un état désagréable de somnolence, de vertige (*hang-over*).

Par répétition des doses, il entraîne des douleurs des articulations (rhumatismes barbituriques).

Associations et interactions médicamenteuses

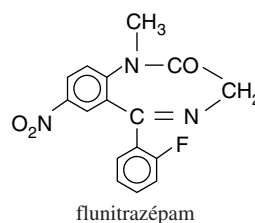
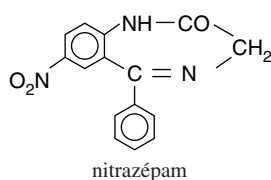
Le phénobarbital peut être associé à d'autres barbituriques, à d'autres hypnotiques, les tranquillisants, les antihistaminiques, les parasympholytiques (atropine). Associé à un traitement anticoagulant, le phénobarbital en diminue l'action, si bien que par cessation d'administration du barbiturique, l'action de l'anticoagulant augmentera brutalement et pourra déterminer une hémorragie.

Intoxication aiguë

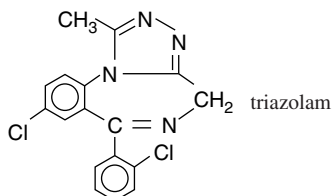
L'absorption massive dans les tentatives de suicide provoque l'abolition des réflexes, l'abaissement de la pression artérielle, la vasodilatation cutanée, la

BENZODIAZÉPINES

Plusieurs benzodiazépines sont utilisées comme hypnotiques, le **nitrazépam** (*Mogadon*) et le **flunitrazépam** (*Rohypnol*). Dérivés de la série des anxiolytiques, ils procurent un sommeil qui conserve l'activité onirique. Ils sont administrés aux doses de 0,005 à 0,01 g pour le nitrazépam, de 0,001 à 0,002 g pour le flunitrazépam, *per os*, au coucher. Le **lormétazépam**, benzodiazépine chlorée, est hypnotique aux doses de 0,001 à 0,002 g *per os*, le soir au coucher (*Noctamide*). Le **clorazépate** est associé à l'**acépromazine** et à l'**acéprométazine** dans le *Noctran*.



Le **triazolam** (*Halcion*) et l'**estazolam** (*Nuctalon*) sont des triazolobenzodiazépines. Le premier est administré *per os* au coucher à la dose de 0,125 mg, le second à la dose de 0,002 g. L'action hypnotique du triazolam peut être accompagnée d'une perte transitoire de mémoire. A l'arrêt brutal du traitement un effet de rebond a été signalé : l'insomnie est plus forte. Il faut donc réduire progressivement les doses.

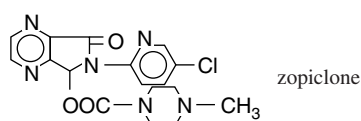


PHÉNOTHIAZINES

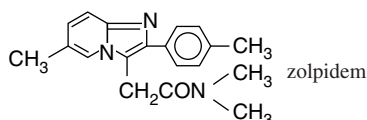
Tous les dérivés de la phénothiazine, et en particulier, la prométhazine (*Phénergan*), l'alimémazine (*Théralène*), la chlorpromazine (*Largactil*) ont des effets hypnotiques. Ils sont sédatifs, antihistaminiques ou neuroleptiques. Ils induisent le sommeil et diminuent la nervosité du vieillard. Ils sont administrés *per os* (*Théralène* 0,005-0,015 g *per os*) une à trois heures avant le sommeil normal. D'autres antihistaminiques sont prescrits : doxylamine (*Donormyl* 0,015-0,030 g *per os*).

DIVERS

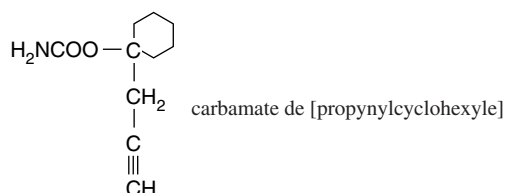
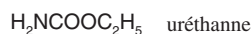
La **zopiclone**, *Imovane*, quoique de la classe des cyclopyrrolones possède des propriétés qui rappellent celles présentées par les benzodiazépines : hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes. De plus, elle se fixe sur les récepteurs des benzodiazépines. Elle est prescrite à la dose orale de 7,5 mg au coucher.

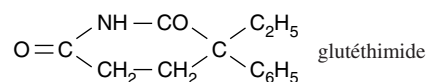


Le **zolpidem**, *Stilnox*, est une imidazopyridine agissant sur le récepteur gabaergique (comme les barbituriques ou les benzodiazépines). Il respecte les différentes phases du sommeil (sommeil profond et sommeil paradoxal). Il est indiqué à la dose orale de 10 mg au coucher.



Rappelons l'emploi vétérinaire de l'hydrate de chloral. La combinaison d'une molécule de chloral et d'une molécule de glucose donne naissance au chloralose, utilisé en expérimentation animale pour l'anesthésie. Ce dérivé entraîne une anesthésie avec hyperréflexivité médullaire. L'**uréthane** ou carbamate d'éthyle est encore employé en expérimentation. Le **carbamate de propynylcyclohexyle** a été utilisé à la dose de 0,4 g pour une nuit de sommeil car il favorise l'endormissement, empêche les réveils prématurés et potentialise les barbituriques. Le **glutéthimide** est une pipéridine-dione, proche du phénobarbital et de la primaclone (anticonvulsivant). Il a été utilisé comme hypnotique à la dose de 0,25 g *per os*. Sa formule chimique le rapproche du thalidomide dont il ne possède pas les propriétés tératogènes. Néanmoins, il peut présenter des effets latéraux (nausées, réactions cutanées, porphyries, et à forte dose, hypotension, convulsions).





MÉCANISME D'ACTION DES HYPNOTIQUES

Entre le bulbe et les tubercles quadrijumeaux se trouve la formation réticulée du mésencéphale avec une partie antérieure ou ascendante, activatrice, et une partie postérieure ou descendante, inhibitrice. Les hypnotiques agiraient en déprimant les fonctions de la formation réticulée dont le rôle est de conduire et trier les informations partant de la périphérie et parvenant au cortex (fig. 8.1).

Les hypnotiques renforceraient la teneur du cerveau en inhibiteur présynaptique, l'acide gamma aminobutyrique (gaba), et en glycine, également inhibiteur.

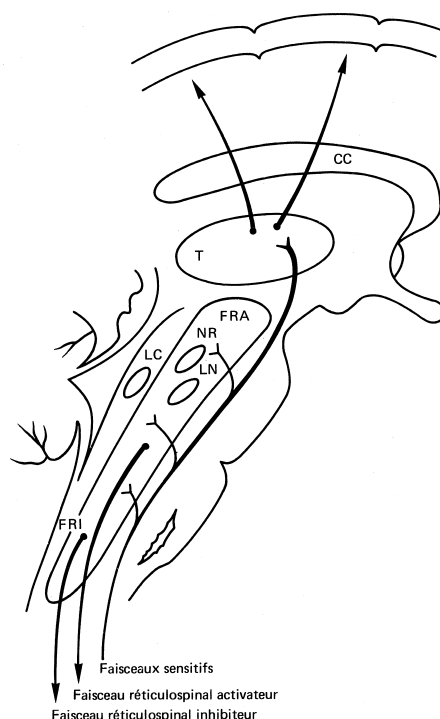


Fig. 8.1. Formation réticulée mésencéphalique.

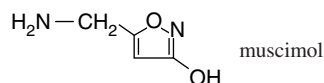
CC : corps calleux ; LC : locus ceruleus ; LN : locus niger ; NR : noyau rouge
T : thalamus ; FRA : formation réticulée activatrice ; FRI : formation réticulée inhibitrice.

Le gaba est formé par décarboxylation du glutamate sous l'influence d'une glutamate alpha décarboxylase, GAD, et il est dégradé en acide succinique par un système enzymatique dénommé gaba transaminase (gaba-T). L'inhibition de la gaba-T entraîne un accroissement de la teneur en gaba des neurones gaba-ergiques. Le gaba reconnaît deux types de récepteurs, les récepteurs A et les récepteurs B.

Les récepteurs A se trouvent dans le cerveau. Ils sont sensibles à un agoniste rigide du gaba, le muscimol. Ils entraînent la sédation par une hyperpolarisation membranaire qui est due à une ouverture du canal chlorure, d'où une augmentation de la conductance membranaire. Le récepteur A est formé de cinq sous-unités protéiques encadrant le canal chlorure. Sur ces sous-unités se trouveraient les sites récepteurs du gaba et les sites récepteurs des barbituriques, des benzodiazépines, des convulsivants, tous distincts des sites récepteurs du gaba. Les antagonistes des récepteurs gaba-A sont la picrotoxine et le bicuculine, substances convulsivantes.

Le gaba jouerait un rôle de régulation dans l'activité des neurones excitateurs, dopaminergiques, par exemple.

Les récepteurs gaba-B se trouvent dans la moelle. On connaît un agoniste spécifique des récepteurs gaba-B, c'est le L-baclofène (voir p. 110).



L'activation du récepteur gaba-B induit une hyperpolarisation par sortie de l'ion potassium de la cellule.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES HYPNOTIQUES

Le tri consiste à apprécier chez la souris la durée du sommeil, par la durée de la disparition du réflexe de redressement. Chez le lapin, on observe la perte des réflexes de posture et chez le poisson, la perte du réflexe d'anticinèse. Des recherches plus poussées établissent la dose seuil d'activité, la durée de l'endormissement (latence), la durée du sommeil, la rapidité de l'éveil.

9 | ANTIÉPILEPTIQUES

INTRODUCTION

Les antiépileptiques sont des médicaments capables d'empêcher l'apparition des crises convulsives et des autres manifestations de l'épilepsie humaine, à des doses qui n'entraînent pas la sédation totale du SNC. Cette médication est suspensive des crises mais non curative. Elle prend son importance dans les séquelles des traumatismes crâniens (accidents de la route).

Les bromures furent les premiers à être utilisés dans l'épilepsie dès 1857. En 1912, apparaît le phénobarbital, en 1938, la phénytoïne (grâce à la codification des études expérimentales par Putnam et Merritt), en 1945, la triméthadione, active sur le petit mal.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Les crises d'épilepsie proviennent d'un déséquilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs dans le cerveau. Les mécanismes excitateurs dépendent des potentiels postsynaptiques induits par les neuro-médiateurs excitateurs comme l'acide glutamique. L'action porte sur les canaux ioniques membranaires voltage-dépendants (ions sodium et calcium). Le mécanisme inhibiteur principal concerne le potentiel postsynaptique inhibiteur induit par le gaba, principal système inhibiteur du cerveau antérieur.

Épilepsie humaine

L'épilepsie est une dysrythmie paroxystique corticale. On a distingué trois grands types :

- *le grand mal* (haut mal, mal caduc, crise comitiale) se manifeste par des convulsions toniques et cloniques avec perte de la conscience. À l'EEG, on observe des décharges pointues de 15-40 cycles/seconde. La crise généralisée serait d'origine diencephalique ;
- *le petit mal* est caractérisé par des pertes transitoires de conscience, des secousses musculaires localisées, des pertes de tonus musculaires segmentaires ou de la tête. Des ondes à 3 cycles/seconde apparaissent à l'EEG ;
- *l'épilepsie psychomotrice*, dite épilepsie Bravais-Jacksonienne, consciente, est localisée à une région ou un membre, avec des mouvements stéréotypés, mal coordonnés, à allure intentionnelle et avec, à l'EEG, des ondes irrégulières de grande amplitude à 4 cycles/seconde.

La classification internationale la plus récente comprend les crises partielles dont les crises Bravais-Jacksoniennes, les crises généralisées dont le grand mal et le petit mal.

Convulsions non épileptiques

Ces convulsions ont des origines diverses : hypocalcémie, hypoglycémie, porphyrie aiguë, coma hépatique, delirium tremens, éclampsie, déshydratation du nouveau-né, convulsions hyperpyrétiques du nouveau-né, carence en pyridoxine, secondaire au traitement par isoniazide.

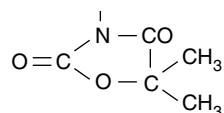
ANTIÉPILEPTIQUES ACTIFS SUR LE GRAND MAL

Après les bromures et le tartrate borico-potassique utilisés au début du siècle, ce sont les barbituriques, les hydantoïnes et leurs dérivés qui demeurent les médicaments de choix.

Phénobarbital

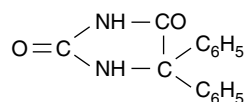
Il agit sur le grand mal aux doses de 0,10-0,20 g *per os*; le traitement doit être poursuivi sans interruption sinon les crises s'exacerbent ou deviennent plus fréquentes. Néanmoins l'usage prolongé entraîne des éruptions cutanées, des œdèmes, des arthralgies. Lors de crise de grand mal le phénobarbital est injecté par voie intraveineuse. Il peut être remplacé par le clométiazole (*Hémineurine*) en perfusion lente d'une solution à 1,5 %, par le diazépam (*Valium*) 0,01 à 0,02 g en IV, ou par le clonazépam (*Rivotril*) 0,001 g en IV.

Primidone. *Mysoline*



La primidone ou primaclone, analogue structural du phénobarbital (isostérie), est oxydée en ce dernier dans l'organisme. On a constaté l'ouverture du cycle qui conduit au diamide de l'acide éthylphénylmalonique. On l'utilise dans le grand mal aux doses de 0,75 à 1,5 g/j.

Phénytoïne. *Dihydan*



La phénytoïne provient de la condensation de l'urée avec l'acide glycolique. Synthétisée dès 1908, elle n'a été utilisée dans le grand mal qu'à partir de 1938, à la suite des travaux de Putnam et Merritt. Elle a l'avantage d'être active sur le

grand mal (0,20-0,40 g *per os* et par jour) sans entraîner d'hébétéude et de sommeil. Elle élève le seuil d'excitabilité des cellules nerveuses. Il en est de même pour les cellules myocardiques d'où son emploi comme antiarythmisant. La réouverture des canaux sodiques voltage-dépendants est inhibée.

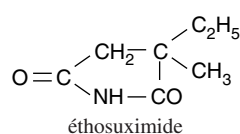
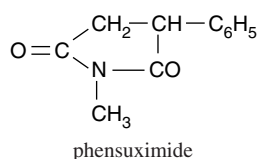
La phénytoïne est lentement absorbée par le tube digestif, se lie aux protéines plasmatiques (albumine et alphaglobulines) dans la proportion de 90 %. Elle est hydroxylée sur un phényle en méta ou en para et perd le second phényle. On observe également l'ouverture du cycle imidazolidinedione ce qui conduit à l'acide α -aminodiphénylacétique. Le métabolisme oxydatif de la phénytoïne est rapidement saturé. La forme libre plasmatique augmente brutalement. La concentration sanguine efficace est de 5 à 15 $\mu\text{g/mL}$ de plasma, la concentration sanguine toxique est de 20 à 30 $\mu\text{g/mL}$ de plasma. En cas de surdosage on observe des difficultés de l'élocution, des tremblements, des troubles de la coordination motrice, de l'agitation et de la confusion. La demi-vie sanguine de la phénytoïne est comprise entre 10 et 50 heures. La pharmacocinétique individuelle des patients doit être surveillée par un dosage du médicament dans le sang. De nombreux médicaments augmentent le taux sanguin de la phénytoïne : cimétidine, isoniazide, sulfamides, etc.

La phénytoïne, administrée de façon prolongée présente des effets latéraux, vertiges, tremblements, éruptions cutanées, inflammations des gencives, gastrites hémorragiques, atteinte cérébelleuse avec lenteur des mouvements, diminution du tonus musculaire, ataxie, incapacité locomotrice, polynévrite, atteinte sanguine avec anémie mégaloblastique par carence en acide folique. Elle est néanmoins retenue par l'OMS.

ANTIÉPILEPTIQUES ACTIFS SUR LE PETIT MAL

Cette série comprend des succinimides.

Succinimides

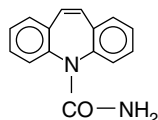


Isostères des oxazolidines-diones, les succinimides sont considérés comme les meilleurs antiépileptiques actifs sur le petit mal. L'**éthosuximide**, *Zarontin*, est préféré au **phensuximide**. L'éthosuximide est retenu sur les listes de l'OMS.

Il est administré aux doses de 0,5-1 g/j *per os*. Il peut provoquer des troubles digestifs et neuro-psychiques, de la somnolence, de l'ataxie, des accidents sanguins : aplasie médullaire.

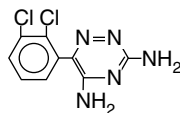
AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES

Carbamazépine. *Tégrétol*



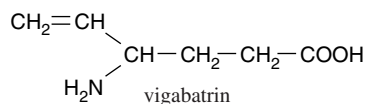
La carbamazépine est un iminodibenzyle, proche des amines tricycliques thymoanaleptiques du type de l'imipramine. Active sur le grand mal et sur l'épilepsie psychomotrice, la carbamazépine entraîne un léger relâchement musculaire et présente des propriétés tranquillisantes. Elle est active sur les névralgies du trijumeau, par diminution des potentiels d'action des neurones au niveau bulbaire. Elle a une demi-vie sanguine de 10 à 30 heures. Elle donne un métabolite correspondant au dérivé 10-11 époxyde. Elle donne de la somnolence, des céphalées, des vertiges, parfois des manifestations allergiques cutanées, des troubles de l'accommodation. Elle est portée sur la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS.

Lamotrigine. *Lamictal*



La lamotrigine est une dichlorophényl-diaminotriazine. Comme la phénytoïne et la carbamazépine elle élève le seuil d'excitabilité des cellules nerveuses par inhibition de la réouverture des canaux sodiques voltage-dépendants. Elle empêche la libération des acides aminés activateurs. C'est un antiépileptique à large spectre. Sa demi-vie est de 24 heures. La lamotrigine est administrée par voie orale à des doses comprises entre 50 et 500 mg par jour. Elle entraîne des nausées, des vomissements, de l'ataxie. La lamotrigine est préconisée dans les douleurs neuropathiques diabétiques, dans les névralgies du trijumeau et les dommages de la moelle.

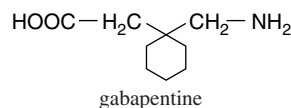
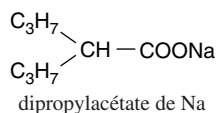
Dans la série des anticonvulsivants gaba-ergiques un analogue du gaba, le gamma vinyl gaba, ou **vigabatrin** (*Sabril*) a été synthétisé. Seule la forme S est active et inhibe la gaba-T. La posologie est de 2 g/j *per os*.



D'autres antiépileptiques gabaergiques sont proposés : la **prégabaline** (*Lyrica*), la **tiagabine** (*Gabitril*), etc.

Le valproate est du **dipropylacétate de sodium**, *Dépakine*, qui augmente le taux de gaba cérébral. Il potentialise l'action du phénobarbital et des neuroleptiques et des autres antiépileptiques. Il est actif sur le grand mal, le petit mal et les crises psychomotrices. Il est administré aux doses de 1-1,4 g/j *per os*. Il est transformé en acide 3 cétovalproïque. Ont été signalées des hépatites aiguës et une hypocoagulabilité chez les enfants par diminution du fibrinogène et de la prothrombine et des risques de spina bifida.

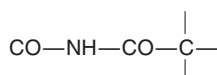
La **gabapentine**, *Neurontin*, est un analogue lipophile du gaba, administré aux doses de 0,6 à 1,2 g/j *per os*. Elle inhibe l'hyperalgie d'origine inflammatoire ou nerveuse et l'allodynie (voir page 123).



Le **clonazépam**, *Rivotril*, est une benzodiazépine de la classe des anxiolytiques utilisée dans l'épilepsie en association avec d'autres antiépileptiques. Sa demi-vie sanguine est comprise entre 20 et 40 heures.

MÉCANISME D'ACTION DES ANTIÉPILEPTIQUES

Les antiépileptiques présentent un enchaînement



dans les séries barbituriques, hydantoïnes, oxazolidine-diones, succinimides, acylurées. Cet enchaînement est modifié par un substituant isostère dans les séries des pyrimidine-diones et iminazolinones. Le mécanisme de leur action va être assez semblable : diminution de la décharge électrique des cellules nerveuses dont l'altération crée le foyer épileptogène ; augmentation du seuil d'excitabilité des cellules nerveuses normales, par modification de la perméabilité cellulaire. En effet, les cellules altérées ont un fonctionnement électrique exagéré entraînant une véritable stimulation transcrânienne.

D'ailleurs, plusieurs antiépileptiques ont des propriétés antifibrillantes, par modification de la conduction intracardiaque.

La théorie gaba-ergique de l'action des antiépileptique est la plus en vogue actuellement. Y a contribué la découverte fortuite de l'action antiépileptique du valproate de sodium qui s'est révélé un inhibiteur de la gaba-transaminase.

D'autres théories ont été proposées faisant intervenir le système glutamatergique. Le blocage des récepteurs de ce système activateur (voir page 77) peut diminuer l'excitabilité cellulaire et renforcer l'effet du gaba.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTIÉPILEPTIQUES

Crises convulsives expérimentales

Les crises convulsives expérimentales permettent de rechercher des anticonvulsivants dont on vérifiera ensuite les propriétés antiépileptiques. On distingue les crises par stimulation électrique, chimique, sensorielle. On peut également créer des foyers épileptogènes chroniques.

Excitation électrique

On pratique un électrochoc sur l'animal, lapin, rat, souris, par stimulation électrique transcrânienne à l'aide d'électrodes temporales, occipitobuccales, oculaires, auriculaires. On applique un courant de 60 à 110 volts sous 20 à 50 mA pendant 0,2 à 0,5 seconde. Chez le lapin on observe une crise en quatre phases : une phase tonique, de 15 secondes, avec opisthotonos et extension des membres ; une phase clonique, de 30 secondes, avec mouvements de pédalage des pattes ; une phase de stupeur, de 15 secondes, avec trismus et mâchonnement ; une phase de relâchement musculaire, de 90 secondes, l'animal restant couché sur le flan. La crise entière dure environ 2 minutes 30 secondes.

Excitation chimique

L'administration d'un stimulant bulbaire, le pentétilazol, à la dose de 0,025 g/kg IV chez le lapin provoque une crise convulsive en 5 phases : une phase tonique de 20 secondes ; une phase transitoire de relâchement de 10 secondes ; une phase clonique de 40 secondes ; une phase de décontraction, de 60 secondes, avec trismus, grincement de dents, morsure des pattes ; une phase de relâchement, de 180 secondes, avec polypnée. La crise totale dure environ 5 minutes.

Crise audiogène

La perception d'un son de longueur d'onde, fréquence et intensité déterminées (sifflet de Galton) provoque chez la souris et le rat, après un temps de latence de 20 à 30 secondes, une fuite éperdue qui se termine par un opisthotonos, une exophtalmie, des mouvements cloniques, une dépression avec stupeur.

Foyer épileptogène chronique

Des lésions situées dans le pont, par congélation localisée ou par dépôt stéréotaxique d'alumine, créent un foyer épileptogène chronique. On observe une épilepsie du type petit mal.

La crise convulsive expérimentale est l'aboutissement de réactions provenant du bulbe, de la protubérance annulaire, du mésencéphale. Des expériences de section du tronc cérébral à différents étages ont pu localiser les centres impliqués.

Les méthodes d'étude consistent à rechercher soit la dose d'antiépileptique qui empêche la crise convulsive électrique, soit la dose qui élève le seuil d'excitation électrique en faisant varier l'intensité et la durée de la stimulation électrique.

Après avoir donné un antiépileptique, on constatera l'absence de crise convulsive pentétrazolique ou la réduction de sa manifestation.

L'étude de l'EEG après stimulation subconvulsive, électrique, chimique, sensorielle, renseignera par la disparition des tracés de pointes-ondes.

10 | ANTIPARKINSONIENS

INTRODUCTION

Les antiparkinsoniens sont des médicaments qui réduisent les manifestations de la maladie de Parkinson, maladie caractérisée par des troubles de la motricité semi-volontaire ou automatique. Les antiparkinsoniens acquièrent de nos jours une importance accrue du fait de l'apparition de manifestation de paralysie agitante chez les patients soignés aux neuroleptiques. Après l'utilisation de médicaments parasympatholytiques, la compréhension du mécanisme biochimique de la maladie a conduit à préconiser une thérapeutique substitutive par administration d'un acide aminé, la L-Dopa, précurseur de la dopamine, neuromédiateur central.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA MOTRICITÉ SQUELETTIQUE

Les centres encéphaliques de la motricité volontaire sont situés dans la circonvolution frontale ascendante d'où partent les faisceaux pyramidaux direct et croisé avec synapse dans la corne antérieure de la moelle ou dans les noyaux bulbomésencéphaliques.

Les centres encéphaliques de la motricité non volontaire couvrent 85 % du cortex moteur (aires frontale et pariétale). Les neurones issus de ces aires vont présenter des synapses dans le striatum (noyau caudé et putamen), dans le pallidum et le locus niger. Du striatum et pallidum (noyaux gris de la base) partent des fibres extrapyramidales sous-corticales qui se dirigent vers la moelle pour former différents faisceaux rubrospinal, tectospinal, etc. D'autres voies extrapyramidales proviennent d'autres étages du névraxe : noyau rouge, substance noire, noyaux vestibulaires, olive, etc. (voir fig. 10.1 et 10.2). Le striatum et le pallidum constituent un ensemble : le système pallidostré, responsable du maintien statural. Le striatum commande le pallidum, le pallidum commande les centres sous-jacents. Des expériences de destruction de ces centres ont démontré leur fonctionnement. Quand le striatum est détruit on observe une diminution du tonus musculaire et l'apparition de mouvements désordonnés caractéristiques de la chorée. La destruction du pallidum entraîne la rigidité musculaire, le défaut de coordination des mouvements des membres. La lésion du pallidum entraîne l'activation de la formation réticulée bulbaire.

Le système pallidal commande les mouvements automatiques ou semi-automatiques (attitudes de la tête, du tronc, des membres; coordination des mouvements, de la marche), le maintien du tonus de repos, de posture, d'attitude, d'effort, l'harmonisation de l'activité motrice.

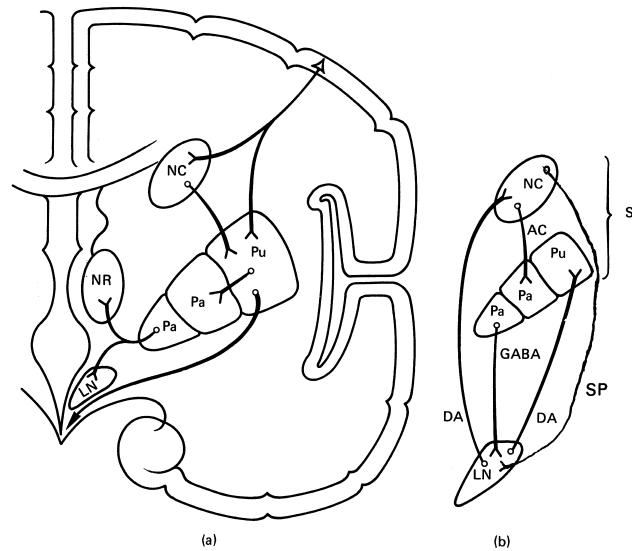


Fig. 10.1. Voies extrapyramidales corticostriées (a). Connexions et transmissions dans le système nigrostriatal (b).

NC : noyau caudé ; NR : noyau rouge ; LN : locus niger ; Pu : putamen ; Pa : pallidum ; Sr : striatum ; AC : acétylcholine ; DA : dopamine ; gaba : acide gamma amino butyrique ; SP : substance P.

Les voies réticulospinales et bulbo-spinales vont exercer des effets facilitateurs sur le fonctionnement des motoneurones alpha et gamma qui, avec le neurone sensitif et le neurone intermédiaire, vont constituer la «boucle gamma» (fig. 10.3). La mise en jeu du motoneurone α , par étirement du fuseau neuromusculaire, provoque une augmentation du tonus musculaire. La «boucle gamma» apparaît comme un mécanisme d'amortissement des mouvements musculaires. Ces mécanismes sont altérés à des degrés divers dans la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson ou paralysie agitante survient progressivement chez certains vieillards, ou à la suite de dégénérescences dues à l'athérosclérose, la syphilis, l'encéphalite léthargique. Sont atteints les neurones nigro-striataux dopaminergiques.

L'abus des neuroleptiques reproduit les symptômes de la maladie de Parkinson. On distingue dans le syndrome parkinsonien l'akinésie, l'hypertonie, les tremblements.

L'*akinésie* est une perte de l'automatisme. Tous les mouvements deviennent volontaires : le malade est figé. Il limite la fréquence et l'amplitude de ses mouvements. Il perd l'association des mouvements, tel le balancement des bras pendant la marche.

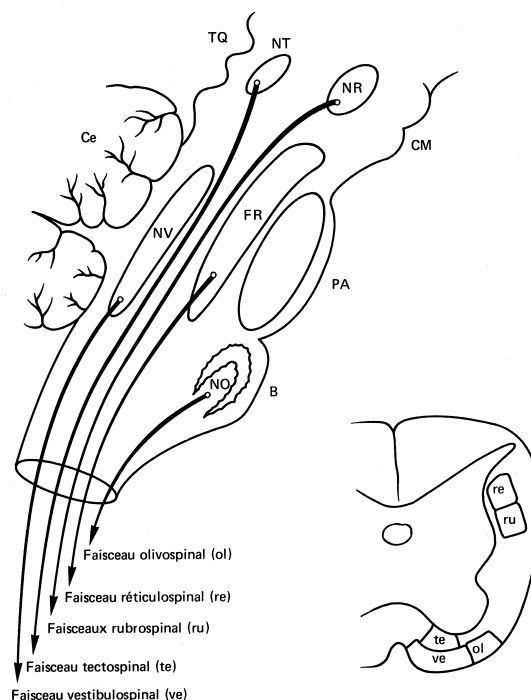


Fig. 10.2. Voies extrapyramidales de la moelle.

B : bulbe ; Ce : cervelet ; CM : corps mamillaires ; PA : protubérance annulaire ; TQ : tubercules quadrijumeaux ; FR : formation réticulée ; NO : noyau de l'olive ; NR : noyau rouge ; NT : noyau du toit ; NV : noyau vestibulaire.

L'hypertonie entraîne la rigidité de posture : par suite de l'exagération du tonus musculaire au repos, le mouvement reste figé et le relâchement ne survient qu'en saccades (comme sur un automate) : signe de la roue dentée.

Les tremblements proviennent d'une libération des mouvements involontaires des extrémités des membres : mouvements d'émiettage des doigts, mouvements de torsion des poignets, mouvements de pédalage des jambes.

ANTIPARKINSONIENS ANTICHOLINERGIQUES

Scopolamine

Les alcaloïdes des solanées sont utilisés dans la maladie de Parkinson, hyoscya mine, atropine et surtout scopolamine, cette dernière à la dose de 0,25 à 1 mg/j *per os*. L'effet anticholinergique est responsable de l'amélioration des symptômes. Des dérivés comme la benzatropine et la cogentine sont également utilisés.

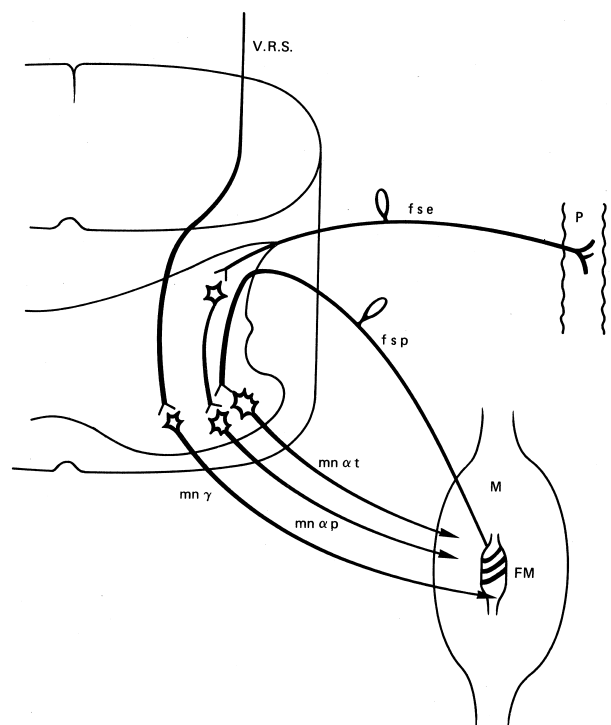
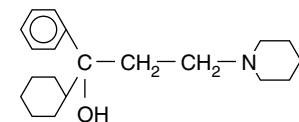


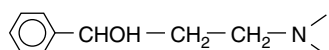
Fig. 10.3. Centre moteur médullaire.

FM : fuseau neuromusculaire ; M : muscle ; P : peau ; VRS : voies réticulospinales ; fse : fibre sensitive épicrotique, induit le réflexe polysynaptique ; fsp : fibre sensitive proprioceptive, induit le réflexe monosynaptique ; $mn\alpha t$: motoneurone alpha tonique ; $mn\alpha p$: motoneurone alpha phasique ; $mn\gamma$: motoneurone gamma.

Trihexyphénidyle. Artane

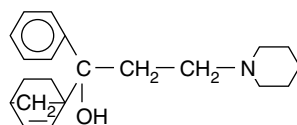


Le trihexyphénidyle peut être considéré comme un dérivé du phényl-1 amino-3 propanol-1 (cyclohexylpipéridyl).



Parasympatholytique de synthèse, moins puissant que l'atropine et la scopolamine, ses effets latéraux (sécheresse de la bouche, mydriase, céphalées, nausées) sont moins marqués. Il est donné en même temps que les cures de neuroleptiques pour prévenir les symptômes parkinsoniens aux doses orales de 0,002 à 0,01 g/j. Il a été retenu sur la liste des médicaments indispensables de l'OMS.

Bipéridène. *Akineton*



Anticholinergique central dérivé du trihexyphénidyle administré à la dose de 0,003 à 0,01 g/j *per os*. Il est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

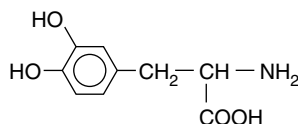
D'autres anticholinergiques antimuscariniques centraux sont utilisés : **orphénadrine**, *Disipal*, 150-400 mg par jour, par voie orale; **procyclidine**, *Kémadrine*, 7,5-30 mg/j *per os*; **tropatépine**, *Lepticur*, sous forme orale ou injectable, 10-30 mg/j.

Pharmacocinétique et effets latéraux des antiparkinsoniens anticholinergiques

Actifs *per os*, ils traversent la barrière intestinale et subissent déméthylation, oxydation hépatique et glycoconjuguaison. À côté de leur action principale antiparkinsonienne, ils ont des propriétés parasympatholytiques (responsables de leurs effets latéraux : sécheresse de la bouche et des muqueuses, troubles de l'accommodation), des effets sédatifs ou antihistaminiques. Ils provoquent parfois des vertiges, des nausées, de la somnolence et des tremblements.

PRÉCURSEURS DE LA DOPAMINE

L(-)dioxypénylalanine, L-Dopa



Les propriétés antiparkinsoniennes de l'isomère lévogyre de la DOPA ont été découvertes en 1961.

Effet sur le SNC

En injection intraveineuse, la L-Dopa réduit l'akinésie, les tremblements et l'hypertonie. À dose orale répétée, elle entraîne des céphalées, des protractions de la langue avec fermeture et ouverture de la bouche et des clignements des yeux, des mouvements choréiformes des membres.

Effet cardio-vasculaire

Par voie intraveineuse à la dose de 100 mg, la L-Dopa est hypotensive. Elle a sur le cœur un effet inotrope et chronotrope positif.

Effet endocrinien

L'administration répétée de L-Dopa inhibe la sécrétion hypophysaire de prolactine par stimulation d'un facteur inhibiteur hypothalamique, sous l'influence d'un excès de dopamine cérébrale.

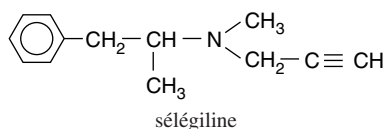
Pharmacocinétique

Après résorption intestinale la L-Dopa traverse la barrière hémato-méningée et est transformée en dopamine, neuromédiateur se trouvant dans les neurones dopaminergiques du système pallido-strié. La concentration de la dopamine dans les noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, globus pallidus, locus niger) est cent fois plus élevée que celle de la noradrénaline, dont elle est le précurseur.

La majeure partie (80 %) de la L-Dopa est transformée par la dopadécarboxylase des tissus périphériques en dopamine; celle-ci est métabolisée soit en noradrénaline, soit en acide dihydroxyphénylacétique. Ultérieurement, sous l'influence de la mono-aminoxydase et de la catéchol-O-méthyl-transférase, la noradrénaline est métabolisée en acide vanillylmandélique, qui est éliminé dans l'urine.

L'inhibition de la dopadécarboxylase périphérique augmente la quantité de L-Dopa qui traverse la barrière hématoencéphalique.

On a pensé à inhiber la mono-aminoxydase B pour augmenter la teneur en dopamine du cerveau et prolonger ainsi l'action de la L-Dopa par l'association avec la **sélégiline** (*Déprényl*) à la dose orale quotidienne de 5 à 10 mg de cet IMAO B.

**Effets latéraux**

Les effets latéraux sont d'ordre digestif, cardio-vasculaire, psychique, neurologique.

Effets digestifs : nausées, vomissements.

- cardio-vasculaires : hypotension orthostatique, arythmie cardiaque (traitée par les bêtabloquants);
- psychiques : agitation, insomnie, anxiété, hallucinations, hypersexualité;
- neurologiques : dyskinésie choréiforme (traitée par l'antagoniste de la L-Dopa, la vitamine B 6, la pyridoxine qui est le coferment de la décarboxylase).

Indications thérapeutiques

Retenue par l'OMS, la L-Dopa est administrée en milieu hospitalier à la dose de 2 à 16 g/j *per os* (dose moyenne 4 g/j) pour une thérapeutique substitutive dans la maladie de Parkinson, mais non dans les troubles provoqués par les neuroleptiques.

Elle est utilisée dans le coma hépatique. Elle entraîne une réaction d'éveil visible à l'EEG. Il se formerait dans le coma hépatique un faux médiateur, l'octopamine. L'administration de L-Dopa rétablirait le stock de dopamine et de noradrénaline.

Associations et interactions médicamenteuses

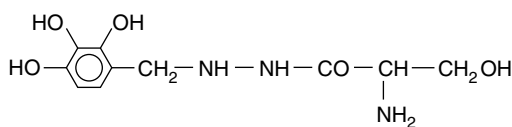
On associe la L-Dopa aux antiparkinsoniens anticholinergiques, à l'amantadine, aux imipraminiques, aux inhibiteurs de la dopadécarboxylase. On évite l'association aux inhibiteurs de la mono-aminoxidase (IMAO) qui dévient le métabolisme de la L-Dopa vers une dégradation par transamination entraînant une toxicité accrue et qui, inhibant le catabolisme de la noradrénaline, peuvent provoquer des hypertensions importantes. L'association aux neuroleptiques est évidemment contre-indiquée (antagonisme réciproque).

Contre-indications

On évite l'usage de L-Dopa dans les affections cardio-vasculaires décompensées, les insuffisances rénales et hépatiques, les psychoses et les névroses.

INHIBITEURS DE LA DOPADÉCARBOXYLASE

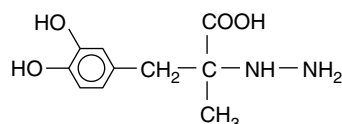
Bensérazide



En bloquant la dopadécarboxylase périphérique, on peut administrer moins de L-Dopa et augmenter la teneur en dopa du SNC et par conséquent en dopamine. On utilise le bensérazide à la dose de 0,45 à 1,20 g/j *per os*

associé à la L-Dopa. La posologie est délicate et l'on préconise une association de L-Dopa et de benserazide dans la proportion 4/1 sous le nom de *Modopar*. La dose journalière est alors de 0,6 g de L-Dopa et 0,015 g de benserazide. Cette association a pour effet de réduire les effets latéraux périphériques : l'hypotension orthostatique passe de 20 à 5 % des cas mais les risques neurologiques (dyskinésies) augmentent. L'association est à éviter chez les malades à antécédents psychiques, affections cardiaques (infarctus), troubles gastro-duodénaux (ulcères). Il faut également éviter l'association aux IMAO et à la vitamine B 6 (pyridoxine).

L-alphaméthyl dopahydrazine. *Carbidopa*



Seule la forme L de l'alphaméthyl dopahydrazine est inhibitrice de la dopa-décarboxylase périphérique. On utilise une association L-Dopa-Carbidopa dans la proportion 10/1 sous le nom de SINEMET. Il ne faut pas dépasser 200 mg de carbidopa, mais on peut éventuellement donner plus de 2 g de L-Dopa. Cette association est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

ANTIPARKINSONIENS À ACTION DOPAMINERGIQUE

La bromocriptine, *Parlodel*, a été préconisée comme antiparkinsonien pour ses propriétés agonistes dopaminergiques (voir p. 47). On l'associe à un antiémétique, doué de propriétés antidopaminergiques périphériques, le **domperidone** (*Motilium*). Celui-ci diminue les effets secondaires tant de la L-Dopa que de la bromocriptine (vomissements).

Le lisuride, dérivé des alcaloïdes de l'ergot, est associé à la Dopa progressivement (*Dopergine*). L'apomorphine a été proposée pour surmonter l'akinésie (off) dans le phénomène de « on-off ».

Le **ropinirole**, *Réquip*, de structure proche de la dopamine, est un agoniste dopaminergique D₂, administré par voie orale, en palier de doses de 0,75 à 3 mg/j. Il est caractérisé par une durée d'action longue.

L'**amantadine**, *Mantadix*, antiviral sur le virus du groupe A de la grippe, est un agoniste direct et indirect de la dopamine, indiqué comme antiparkinsonien à la dose orale journalière de 200 mg.

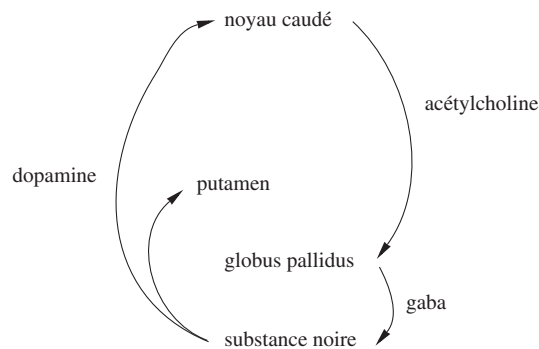
La **mémantine**, *Ebixa*, dérivée de l'amantadine, est un antagoniste du glutamate et du récepteur NMDA, proposé dans la maladie d'Alzheimer et dans certaines neuropathies.

MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIPARKINSONIENS —

Plusieurs mécanismes seraient impliqués :

Une action anticholinergique centrale. Les tremblements du parkinsonien ressemblent à un effet cholinergique central exagéré. Les antiparkinsoniens inhiberaient les effets cholinergiques centraux excitateurs.

Une action dopaminergique centrale. Les connexions nigrostriatales sont complexes : on distingue des fibres cholinergiques qui partent du noyau caudé vers le globus pallidus. Du globus pallidus partent des fibres gaba-ergiques vers la substance noire. De la substance noire partent des fibres dopaminergiques vers le putamen et le noyau caudé.



Dans la maladie de Parkinson, la chute de dopamine retentit sur la teneur en gaba. La dopamine a un rôle trophique sur l'enzyme de synthèse du gaba (glutamate décarboxylase, GAD). Par diminution de la dopamine on observe une chute du gaba et de ce fait une augmentation de la rigidité. La déficience en dopamine déséquilibrerait le système en faveur des neurones cholinergiques. L'augmentation de L-Dopa dans le cerveau amène une synthèse accrue de dopamine.

Une action sur la substance réticulée. Les anticholinergiques ont un effet de sédation sur la substance réticulée mis en évidence par le tracé d'EEG (ondes lentes de haut voltage). Ils diminuent la réaction d'éveil produite par les substances muscariniques à action centrale et les substances noradrénergiques.

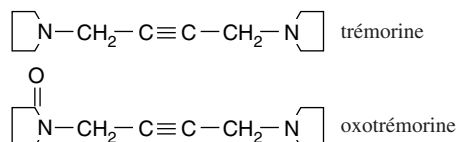
Une action sur les centres médullaires. Les antiparkinsoniens anticholinergiques diminueraient la réflectivité médullaire par une action au niveau des synapses de la moelle.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTIPARKINSONIENS —

Quatre types d'étude sont conduits :

Mise en évidence d'un effet anticholinergique sur organe isolé. Levée du spasme provoqué par l'acétylcholine sur le duodénum isolé de lapin.

Mise en évidence d'un effet anticholinergique central. Inhibition des tremblements provoqués par l'administration de nicotine chez le lapin (Bovet et Longo, 1951), ou mieux d'**oxotrémorine** (Everett, 1953).



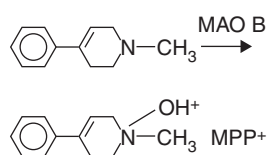
La **trémorine** est oxydée dans l'organisme en oxotrémorine, métabolite actif. Toutes deux traversent la barrière hémato-méningée et vont provoquer une intoxication cholinergique d'origine centrale (tremblements, rigidité, analgésie, hypothermie) en plus de l'intoxication cholinergique périphérique : salivation, myosis, larmolement, bradycardie, diarrhée.

Effet sur la lésion réticulée. On pratique des lésions électrolytiques bilatérales de la formation réticulée du cerveau moyen et de l'hypothalamus postérieur chez le singe macaque (Vernier et Unna, 1956). Les lésions provoquent des tremblements des membres postérieurs, antérieurs et parfois de la tête. Les antiparkinsoniens diminuent ces tremblements.

Études biochimiques. Détermination de la teneur en dopamine dans les noyaux gris centraux : substance noire, noyau caudé, globus pallidus, dans les faisceaux de neurones dopaminergiques. Mesure du taux de renouvellement de la dopamine à partir de précurseurs radio marqués.

Modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson :

– Par administration à la souris de MPTP (1 méthyl, 4 phényl, 1, 2, 3, 6, tétrahydropyridine), le système nigrostriatal est détruit. En effet, le MPTP est oxydé par la MAO B en un métabolite actif, le MPP⁺ (méthyl-4 phénylpyridinium). On recherche les substances qui s'opposent à l'altération du système dopaminergique.



– Chez le rat, on injecte des lipopolysaccharides dans la substance noire pour induire un syndrome parkinsonien.

11 | MYORELAXANTS

INTRODUCTION

Les myorelaxants ou myorésolutifs sont des médicaments qui diminuent le tonus musculaire par une action au niveau des centres mésencéphalique, bulbaire ou médullaire. Quoique n'agissant pas sur la plaque motrice, leur effet ressemble à celui des curarisants, c'est pourquoi on les appelle aussi pseudo-curarisants. Ils sont plus proches des anesthésiques, des hypnotiques, des antiparkinsoniens que des curarisants. Ils diminuent l'activité spontanée et le tonus musculaire sans inhiber la transmission neuromusculaire. Ils sont utilisés dans les états de contracture des muscles squelettiques, torticolis, lombalgies, etc.

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA MOTRICITÉ

La motricité réflexe est sous la dépendance de deux types d'arcs réflexes, l'un monosynaptique, l'autre polysynaptique (fig. 11.1).

L'arc réflexe monosynaptique met en jeu un protoneurone proprioceptif et un motoneurone α . Le type en est le réflexe rotulien ou réflexe patellaire. Un choc sur le tendon de la rotule détermine une contraction des extenseurs de la jambe.

L'arc réflexe polysynaptique met en jeu un protoneurone extéroceptif, des neurones intercalaires et plusieurs motoneurones α et γ . Le réflexe est provoqué par le pincement de la peau. L'influx parcourt plusieurs étages de la moelle et provoque la contraction du même côté que la stimulation (*réflexe ipsilatéral*) ou du côté opposé (*réflexe contralatéral*). Le tonus des réflexes synaptiques est sous la dépendance des centres supérieurs. Par ablation des zones corticales inhibitrices on obtient la *rigidité de posture*. La formation réticulée a des effets facilitateurs et inhibiteurs sur les réflexes mono et polysynaptiques.

PRINCIPAUX MYORELAXANTS

Ils entraînent, au fur et à mesure de l'augmentation des doses, une diminution de l'activité motrice et du tonus musculaire sans trouble de la conscience. Ils produisent des difficultés de la marche, une paralysie de type flasque et la mort par arrêt respiratoire. Ils sont employés dans les spasmes douloureux d'origine traumatique (entorses, foulures) et pour faciliter certaines rééducations fonctionnelles. Ils sont dits « antispastiques ».

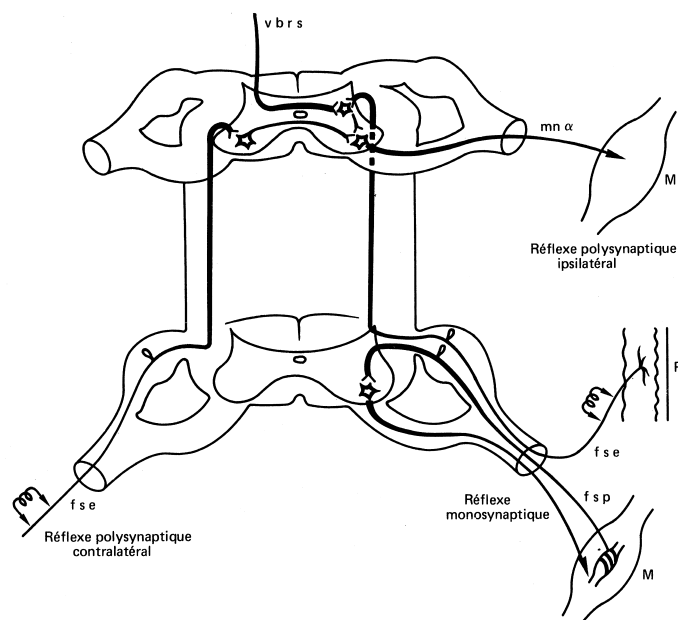
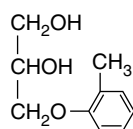


Fig. 11.1. *Réflexes mono- et polysynaptiques.*

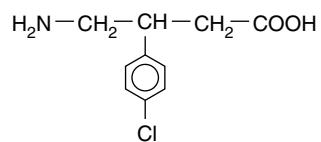
P : peau ; M : muscles ; vbrs : voies bulbo et réticulospinales ; fse : fibre sensitive épicrotique ; fsp : fibre sensitive proprioceptive ; mn α : motoneurone α .

Méphénésine. *Décontractyl*



La méphénésine, ou crésoxypropanediol, détermine le relâchement des muscles abdominaux par action dépressive sur la réflectivité médullaire. Elle est utilisée dans les contractions rhumatismales ou neurologiques, arthroses, sciatiques, névrites. Son effet est fugace, il dure de trente à quarante minutes.

Baclofène. *Lioréal*



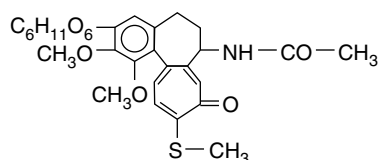
Le baclofène est l'acide parachlorophényl-bêta, gamma aminobutyrique. Dérivé lipophile du gaba, il active les récepteurs des catécholamines, inhibe les récepteurs de la substance P et, peut être, la libération neuronale de l'acide glutamique. On considère néanmoins qu'il est un agoniste du gaba pour les récepteurs gaba-ergiques B. Il provoque une diminution des décharges des fibres motrices alpha et des fibres motrices gamma (« boucle gamma »).

Il entraîne de l'hypotonie et une paralysie flasque. Il potentialise les antihypertenseurs et les sédatifs : barbituriques, benzodiazépines, morphiniques et neuroleptiques (voir p. 91).

On le prescrit dans les paraplégies spasmodiques aux doses de 0,03-0,10 g/j *per os*.

Il est éliminé par le rein sous forme inchangée (85 %) et sous forme d'acide parachlorophényl gamma hydroxybutyrique.

Thiocolchicoside. *Coltramyl*



Le thiocolchicoside est administré *per os* à la dose de 8-20 mg/j dans les affections neurologiques : hémiplegies, paraplégies, encéphalopathies infantiles, et en rhumatologie : sciatique, périarthrite, coxarthrose, lumbago.

Il provoque de la somnolence, de l'asthénie, des nausées.

DIVERS

Les tranquillisants présentent à un certain degré des effets myorelaxants. Les carbamates tranquillisants ont des formules proches. Les benzodiazépines (diazépam, tétrazépam) sont utilisées dans les contractures neurologiques, posttraumatiques, rhumatologiques.

Le **dantrolène** (*Dantrium*) annonce une nouvelle classe de myorelaxants. Il n'agit pas sur les réflexes polysynaptiques. Il n'est pas curarisant. On pense qu'il agit sur le couplage excitation-contraction par inhibition des mouvements intracellulaires du calcium. Expérimentalement, il potentialise les inhibiteurs calciques.

Il est administré à la suite d'hémiplegies ou de paraplégies à des doses croissantes à partir de 25 mg/j *per os* sans dépasser 400 mg. Il est injecté en IV pour maîtriser les hyperthermies malignes des anesthésiques et des neuroleptiques (voir p. 164).

EFFETS LATÉRAUX DES MYORELAXANTS

Les effets latéraux sont peu marqués. On a cité des somnolences, des vertiges, des nausées, des vomissements, des leucopénies. La méphénésine a provoqué des hémoglobinuries et le thiocolchicoside des insomnies.

MÉCANISME D'ACTION

Les myorelaxants agissent en inhibant les réflexes mono et polysynaptiques par un mécanisme médullaire ascendant, transitoire.

L'atonie qu'ils provoquent a pour origine une suppression des effets facilitateurs de la « boucle gamma », une perte de l'effet des stimulations provenant du fuseau neuromusculaire, une inhibition de la facilitation de la substance réticulée ou une exagération de l'inhibition réticulaire.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES MYORELAXANTS

On recherche la perte du réflexe de posture chez la souris ou le rat, l'inhibition des convulsions par la strychnine et des convulsions par le pentétrazol chez le lapin.

Chez le chat ou le lapin endormis on étudie la suppression du réflexe rotulien (réflexe monosynaptique). Chez le chat spinal on démontre l'inhibition du réflexe de flexion de la patte postérieure par stimulation du bout central du nerf tibial du même côté ou du côté opposé (réflexe polysynaptique ipsilatéral ou contralatéral).

Sur le même animal on vérifie que la stimulation du bout périphérique du nerf tibial entraîne bien la contraction en flexion.

12 | CURARISANTS

INTRODUCTION

Les curarisants sont des médicaments qui reproduisent l'effet du curare, poison retiré de diverses loganiacées et ménispermacées. Cet effet consiste en une paralysie des muscles striés qui s'étend des muscles des membres au diaphragme et entraîne la mort par arrêt respiratoire. Les curarisants sont utilisés comme adjuvants de l'anesthésie. Leur emploi est modeste au regard de leur importance théorique en pharmacodynamie et des nombreux travaux expérimentaux dont ils ont été l'objet.

Les curares sont connus depuis la découverte de l'Amérique. Dès 1856, Claude Bernard montrait que le curare n'agissait pas directement sur le muscle mais sur la jonction neuromusculaire. En 1935 on isole la D-tubocurarine et en 1943, Griffith et Johnson l'utilisent pour obtenir la relaxation musculaire en anesthésie générale. La gallamine est synthétisée en 1947 et étudiée par Bovet.

Étapes de la curarisation

La curarisation s'établit en plusieurs phases : hypotonie musculaire, atonie par suppression du tonus de posture (atonie de Bremer), paralysie incomplète avec perte de motricité volontaire et réflexe (paralysie de Vulpian), paralysie complète le muscle ne répondant plus à l'excitation électrique du nerf (paralysie de Claude Bernard), mais se contractant par stimulation électrique directe.

La sensibilité des muscles est différente : chez l'homme les premiers muscles atteints sont ceux de la face puis dans l'ordre, membres supérieurs, membres inférieurs, muscles intercostaux, diaphragme. La respiration artificielle évite la mort car l'effet curarisant est fugace. Les muscles redeviennent fonctionnels dans l'ordre inverse de celui selon lequel ils ont été atteints.

MÉCANISME D'ACTION

Rappelons tout d'abord le fonctionnement de la jonction neuromusculaire (fig. 12.1). Au niveau de la plaque motrice l'influx nerveux entraîne la libération d'acétylcholine des vésicules présynaptiques neuronales. L'acétylcholine diffuse dans l'espace sous-neural et dépolarise la membrane postjonctionnelle. La dépolarisation de la plaque motrice entraîne la contraction musculaire par couplage excitation-contraction avec libération du calcium du réticulum sarcoplasmique. La membrane postjonctionnelle et toute la plaque motrice se repolarisent à la suite de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase. On a calculé le nombre de récepteurs de l'acétylcholine dans le diaphragme de rat à l'aide d'une toxine de serpent, α -bungarotoxine,

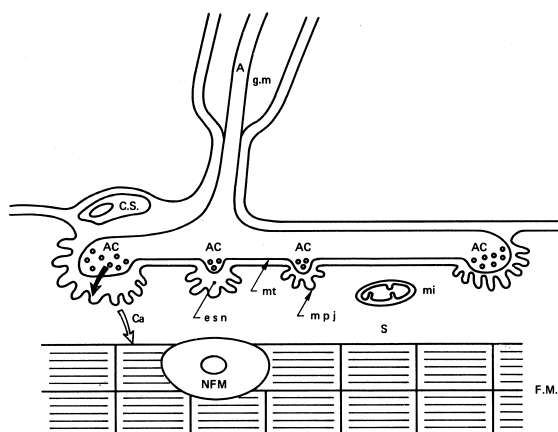


Fig. 12.1. Schéma d'une plaque motrice.

A : axone ; FM : fibre musculaire ; NFM : noyau de la fibre musculaire ; CS : cellule de Schwann ; AC : acétylcholine ; Ca : calcium ; S : sarcoplasme ; esn : espace sous-neural ; mpj : membrane postjonctionnelle ; mt : membrane terminale ; mi : mitochondrie ; gm : gaine de myéline.

radiomarquée : il est de $4 \cdot 10^7$ par plaque motrice. En l'absence d'influx nerveux l'acétylcholine est sécrétée par petites quantités donnant des « potentiels de plaque miniatures » qui ne sont pas suffisants pour provoquer la contraction musculaire. Sous l'effet de l'influx nerveux du motoneurone, le potentiel de plaque devient suffisant pour provoquer l'apparition du potentiel d'action qui se propage dans la fibre musculaire.

La sécrétion d'acétylcholine dans la plaque motrice peut faire défaut dans la myasthénie grave que l'on pense être une maladie auto-immune.

Les curarisants dits curarimimétiques ou pachycurares ou antidépolarisants bloquent les récepteurs nicotiniques postsynaptiques de la plaque motrice et les rendent insensibles au neuromédiateur. Le blocage de la conduction peut être levé en augmentant la quantité d'acétylcholine dans l'espace sous-neural par inhibition de l'acétylcholinestérase avec de l'ésérine ou de la néostigmine (parasymphomimétiques, anticholinestérasiques). Les curarimimétiques sont des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine.

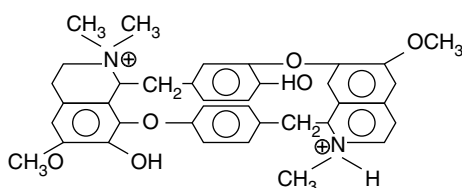
Ils stabilisent la membrane postjonctionnelle. Le type en est la D-tubocurarine.

Les curarisants dits acétylcholinomimétiques ou leptocurares ou dépolarisants, prennent la place de l'acétylcholine dans les récepteurs postsynaptiques de la plaque motrice et entraînent une contraction des fibres musculaires (fasciculations) avant une dépolarisation prolongée de la plaque motrice parce qu'ils ne sont pas hydrolysés par la cholinestérase. La dépolarisation étant prolongée, la conduction neuromusculaire ne se fait plus, les potentiels de plaque miniatures disparaissent, le muscle reste paralysé. L'ésérine et la néostigmine n'antagonisent pas les curarisants dépolarisants mais, au contraire, prolongent leur action. Le type de curarisant dépolarisant est le décemethonium.

CURARISANTS ANTIDÉPOLARISANTS

Découverts les premiers, plusieurs de ces curarisants sont encore utilisés.

D-tubocurarine



La D-tubocurarine est un dérivé de la benzyloisoquinoléine retirée du curare en tube et trouvée dans *Chondrodendron tomentosum* (Ménispermacée). La distance séparant les deux azotes est de 14 angströms.

Action sur le SNC et les muscles

La D-tubocurarine bloque la transmission neuromusculaire et entraîne une paralysie flasque. Elle est plus active sur les muscles rouges (soléaire) que sur les muscles blancs (tibial). Elle déprime la conscience.

Action sur la respiration

Elle diminue la fréquence et l'amplitude respiratoire par action directe sur le bulbe.

Action sur le SNA

Elle présente un effet ganglioplégique à dose très élevée, avec disparition des effets hypertenseurs de la stimulation des nerfs splanchniques chez l'animal surrénalectomisé et disparition des effets de la stimulation des fibres préanglionnaires de la chaîne sympathique cervicale sur la membrane nictitante et la pupille de l'œil de chat.

Action sur la circulation

La D-tubocurarine à forte dose est hypotensive par libération d'histamine à partir du foie, de la peau, du tissu conjonctif.

Synergie et antagonisme

La D-tubocurarine est potentialisée par les anesthésiques généraux (halothane), par les barbituriques, par un anxiolytique, le diazépam. Elle est antagonisée par l'ésérine, la néostigmine, l'édrophonium, le décaméthonium.

Indications thérapeutiques

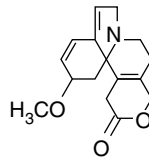
La D-tubocurarine est indiquée dans les interventions chirurgicales abdominales, endothoraciques, traumatisantes à choc. Elle améliore la résolution musculaire et permet de réduire la profondeur de l'anesthésie. Elle évite ainsi le choc, le réveil tardif et ses conséquences. Elle est utilisée à la dose de 10-20 mg IV comme adjuvant d'anesthésie ou mélangée au penthiobarbital (2 mg/kg de poids corporel). Elle est inscrite sur la liste de l'OMS.

On l'utilise encore dans le traitement du tétanos et en convulsivothérapie à la dose de 10-15 mg IV pour éviter les fractures de l'électrochoc.

Contre-indications

La D-tubocurarine est contre-indiquée dans la myasthénie grave, les séquelles de poliomyélite, et dans les cas de susceptibilité particulière (hypopnée prolongée après curarisation). Il faut disposer d'aides à la respiration artificielle.

β -Érythroïdine



C'est un alcaloïde extrait des semences de *Erythrina americana* (Papillonacée) qui n'est pas un ammonium quaternaire mais une amine tertiaire. La quaternarisation lui ferait perdre ses propriétés curarisantes. En plus de son action curarisante, elle possède une action sur les neurones médullaires en inhibant l'action stimulante de l'acétylcholine sur la cellule de Renshaw (fig. 12.2).

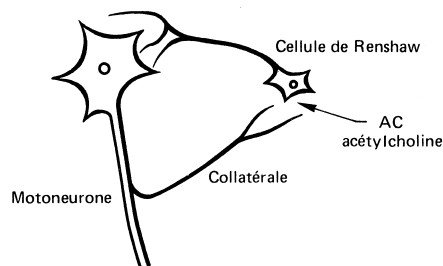
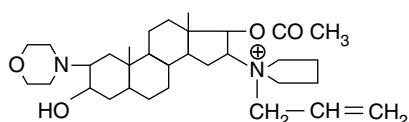


Fig. 12.2. Schéma d'une cellule de RENSCHAW et de ses connexions avec le motoneurone.

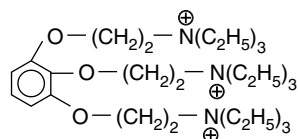
Rocuronium. *Esmeron*



Le rocuronium est dérivé du cycle stéroïde avec addition d'un cycle morpho-lyle et d'un cycle pyrrolidinium. Son action, rapide, se manifeste en 2 minutes et dure de 30 à 40 minutes à la dose IV de 0,6 mg/kg de poids corporel. Il est utilisé en adjuvant d'anesthésie générale pour faciliter l'intubation et la ventilation mécanique.

Le **pancuronium**, *Pavulon*, est un autre curarisant dérivé du cycle stéroïde. Il en est de même du **vécuronium**, *Norcuron*. Ces deux curarisants induisent la résolution musculaire et facilitent l'intubation trachéale.

Gallamine



Premier curarisant de synthèse dérivé du pyrogallol, la gallamine est moins active que la D-tubocurarine, mais présente une marge de sécurité accrue. Elle ne libère pas d'histamine mais provoque de la tachycardie. Elle a été utilisée à la dose de 0,05 à 0,15 g par voie IM. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Le **mivacurium**, *Mivacron*, est un curarisant curarimimétique d'action brève. Il permet la répétition des doses à la demande. On reconnaît dans sa formule un doublement de la molécule de papavérine et une quaternarisation des fonctions amines des cycles benzyloisoquinoléines.

La curarisation est obtenue avec une dose IV de 0,07 mg/kg de poids corporel; installée en 2 minutes, elle dure de 10 à 15 minutes. Le mivacurium est indiqué dans l'intubation trachéale. Sa demi-vie est de 2 minutes. Il est hydrolysé par la pseudocholinestérase plasmatique et les estérases hépatiques.

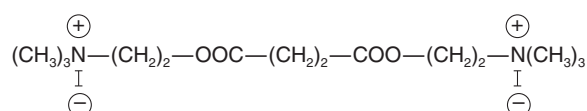
Le **bésilate d'atracurium**, *Tracrium*, appartient à cette famille.

Ces curarisants antidépolarisants peuvent déterminer des chocs anaphylactiques graves et des réactions indésirables liées à la libération d'histamine : hypotension, bronchoconstriction, éruptions cutanées.

CURARISANTS DÉPOLARISANTS

Plusieurs curarisants dépolarisants ont été proposés puis abandonnés. Le décaméthonium qui en est le type, a été très étudié d'un point de vue pharmacodynamique mais a été retiré du commerce.

Suxaméthonium. Succincurarium. Célocurine



Cette molécule correspond au doublement de la molécule d'acétylcholine. Elle est attaquée par la cholinestérase et son action est brève. Elle est utilisée pour pratiquer des intubations trachéales aux doses de 10-30 mg en IV. Elle est portée sur la liste de l'OMS.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES CURARISANTS

On distingue des méthodes *in vivo* et des méthodes *in vitro*.

In vivo

Sur la grenouille, on recherche la plus petite dose qui empêche le réflexe de retournement. En raison de sa respiration cutanée la grenouille supporte de fortes doses de curarisants.

Sur le lapin éveillé, l'injection lente dans la veine saphène provoque le relâchement des muscles de la nuque et du cou. Le lapin est maintenu sur le ventre. Il dresse la tête et les oreilles. Le relâchement des muscles entraîne successivement la chute des oreilles puis de la tête, puis plus tard de la sangle abdominale. Une dose trop forte provoque, en outre, l'arrêt du diaphragme. L'injection d'un anticholinestérasique (néostigmine) permet le retour rapide du tonus. Ce test avait été codifié dans les Pharmacopées et sert encore à des intercomparaisons (tableau 12.I).

Tableau 12.I. Effet comparé de la d-tubocurarine, de l'alloférine et de la gallamine sur le test de la chute de la tête du lapin.

	Dose (mg/kg)	Durée de la chute (minute)
D-tubocurarine	100	9
Gallamine	400	5,5
Alloférine	13,5	3

Ce test est connu internationalement sous le nom de « Head drop test ».

Sur le lapin anesthésié, on enregistre les contractions de deux muscles d'une patte postérieure, le muscle soléaire et le muscle tibial, après stimulation du nerf sciatique. On observe une diminution de la hauteur des contractions plus importante pour le muscle soléaire avec les antidépolarisants (D-tubocurarine) et pour le muscle tibial avec les dépolarisants (décaméthonium). De plus l'administration de néostigmine fait reprendre les contractions diminuées par les antidépolarisants et aggrave l'inhibition provoquée par les dépolarisants. Ce test concourt à la différenciation des deux types de curarisants (fig. 12.3).

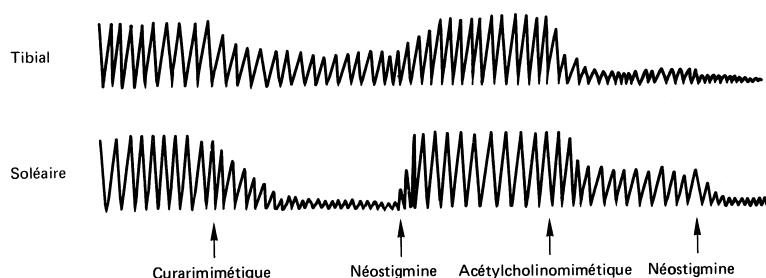


Fig. 12.3. Tracés de contractions des muscles soléaire et tibial chez le lapin *in vivo*.

Sur le poussin, l'injection dans la veine alaire détermine une paralysie flasque avec les curarisants du type de la D-tubocurarine et une paralysie en contraction et opisthotonos avec les curarisants dépolarisants. Le test sert à différencier les deux groupes de curarisants.

In vitro

Le muscle droit de grenouille (*rectus abdominis*) placé dans une cuve contenant du liquide physiologique de Ringer se contracte par affusion d'acétylcholine. Les antipolarisants empêchent la contraction de l'acétylcholine. Les dépolarisants prolongent cette contraction et sont eux-mêmes contracturants.

Un hémidiaphragme de rat et le nerf phrénique y attendant sont placés dans une cuve remplie de liquide physiologique de Tyrode dans lequel barbote de l'oxygène. Le nerf est soumis à une stimulation électrique au rythme de 8 par minute. Le diaphragme se contracte. Dès que les contractions atteignent une amplitude régulière, on affuse le curarisant et on observe la diminution de la hauteur des contractions. Après lavage du muscle, les contractions reprennent leur amplitude initiale. Cette méthode permet une étude de la relation dose-action (fig. 12.4).

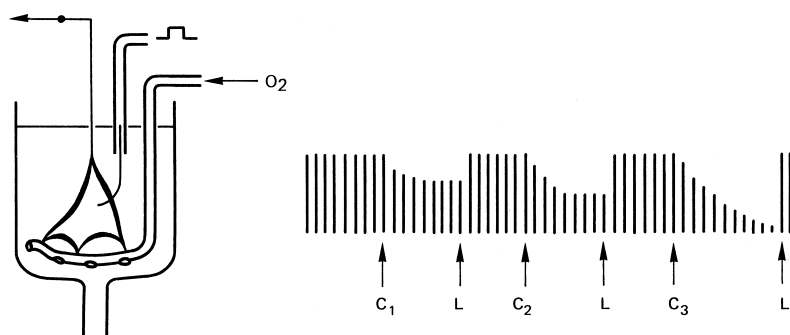


Fig. 12.4. Schéma de la préparation nerf phrénique diaphragme de rat et tracés.
C₁, C₂, C₃, doses croissantes de curarisant ; L : lavages.

Autres essais

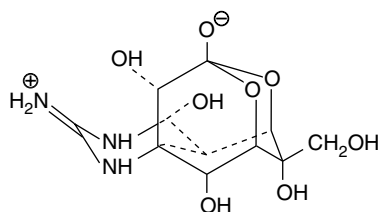
- Sur l'homme, on mesure la force de préhension des muscles de la main.
- Sur l'animal, on recherche les éventuels effets sur le SNC (action excitante ou déprimante), le cœur (action dépressive), sur les vaisseaux (action hypotensive), sur les bronches (constriction histaminique).

AUTRES BLOQUEURS DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE

Ces dernières années ont été découverts des bloqueurs de la transmission neuromusculaire pouvant entraîner une paralysie. Il s'agit de substances retirées de venins et dont le mécanisme d'action est divers :

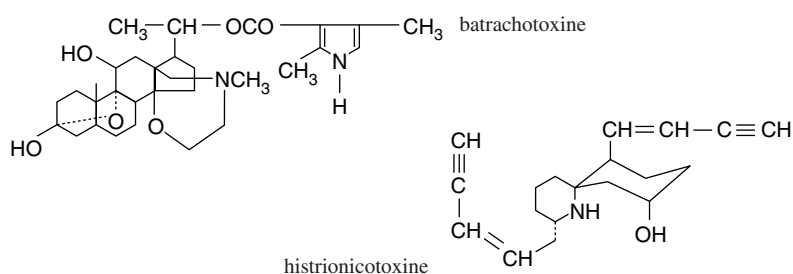
L'**alphabungarotoxine**, polypeptide isolé du venin d'un serpent de Taïwan, se fixe irréversiblement sur les récepteurs cholinergiques de la plaque motrice du diaphragme de rat. Le phénomène a été mis en évidence à l'aide de bungarotoxine marquée à l'iode 131 ou au tritium. Il a été montré que la demi-vie de ces récepteurs était de 7,5 jours.

La **tétradotoxine** ou tarichatoxine, retirée d'un poisson tétrodont du Japon, le « Fugu », arrête la conduction de l'influx nerveux le long du nerf en diminuant la conductance au sodium de la membrane. Elle bloquerait les canaux rapides à sodium voltage-dépendants grâce au radical guanidinium de la molécule.



La **batrachotoxine** est extraite de la peau d'une grenouille de Colombie (*Phyllobeta aurotoenia*). Dérivé cyclopentanophénanthrénique, elle empêche la transmission neuromusculaire et provoque la contraction du muscle. Elle augmente la conductance au sodium. Elle est antagoniste de la tétrodotoxine et des anesthésiques locaux qui diminuent la perméabilité membranaire au sodium.

L'**histrionicotoxine**, est une spiropipéridine isolée de la peau d'une grenouille (*Dendrobates histrionicus*). Elle suspend la contraction musculaire provoquée par stimulation nerveuse. Elle inhibe la formation de l'influx déterminé par la liaison de l'acétylcholine à son récepteur postsynaptique de la plaque motrice en diminuant fortement les mouvements ioniques transmembranaires.



Ces substances n'ont encore reçu aucune application thérapeutique. Elles servent à mieux comprendre les mécanismes de la transmission neuromusculaire et sont soumises à des recherches pharmacodynamiques intensives.

INTRODUCTION

Les analgésiques sont des médicaments à action symptomatique qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans agir sur la cause de la douleur.

Ils se distinguent des anesthésiques généraux car ils ne provoquent ni perte de conscience ni dépression des autres sensations. On distingue deux catégories d'analgésiques, les analgésiques narcotiques et les analgésiques antipyrétiques. Les analgésiques narcotiques, morphiniques, agissent sur le SNC par dépression des conductions sur le trajet des voies somesthésiques, thalamiques, réticulées et médullaires. Ils sont toxicomanogènes et créent la pharmacodépendance. Les analgésiques antipyrétiques exercent une action périphérique sur les parois vasculaires. Ils dépriment le centre de la thermorégulation et sont doués de propriétés anti-inflammatoires. Ils ne sont pas toxicomanogènes.

LA DOULEUR

La douleur est une sensation d'inconfort et de malaise qui entraîne l'éveil et la focalisation de l'attention sur le point algogène. La douleur apparaît à la suite d'une inflammation, d'une contracture musculaire, d'un spasme vasculaire, d'une infection locale, d'une atteinte cancéreuse. On distingue la douleur épicritique et la douleur protopathique.

La *douleur épicritique* est une douleur précise, exactement localisée, le plus souvent d'origine périphérique. C'est une douleur consciente conduite, à partir des terminaisons libres sensitives situées dans le derme, vers le cortex après relais dans les noyaux de Goll et de Burdach puis au niveau du thalamus, par les fibres myélinisées des faisceaux de Goll et de Burdach. C'est le système lemniscal. L'innervation sensitive faciale est assurée par le nerf trijumeau. La douleur apparaît quel que soit le stimulus à condition qu'il soit suffisamment intense. Le cortex analyse la douleur, la rend consciente et détermine des réactions (cris, fuite, mouvements de défense ou de retrait).

La *douleur protopathique* est diffuse profonde, mal localisée. Elle est conduite par des fibres innervant la paroi des viscères creux, les muscles, le tissu conjonctif. C'est une douleur d'origine proprioceptive ou interoceptive. Les sensations proprioceptives (membres, muscles) sont les unes inconscientes, les autres conscientes (en cas de douleur), conduites par des faisceaux individualisés. La sensibilité interoceptive est conduite par la substance grise médullaire péri-épendymaire. Les influx interoceptifs (provenant des viscères) transportent les impressions nociceptives viscérales. Au niveau de la corne

postérieure de la moelle les influx interoceptifs sont intégrés aux influx extéroceptifs. Le thalamus reçoit les sensations nociceptives et détermine une réaction végétative de sauvegarde : mydriase, accélération cardiaque et respiratoire, vasodilatation ou vasoconstriction, sécrétion glandulaire qui constituent les signes objectifs de la douleur.

L'hyperalgie est une douleur exacerbée d'origine inflammatoire ou nerveuse. L'allodynie est une hypersensibilité tactile douloureuse.

Voies extralemniscales de la douleur

Un premier neurone bipolaire part de la terminaison nerveuse située dans la peau, le viscère, et s'interrompt dans la corne postérieure médullaire : c'est le protoneurone bipolaire (fig. 13.1).

On distingue les fibres A δ , fines, myélinisées, à conduction rapide et les fibres C, grosses sans myéline, à conduction lente.

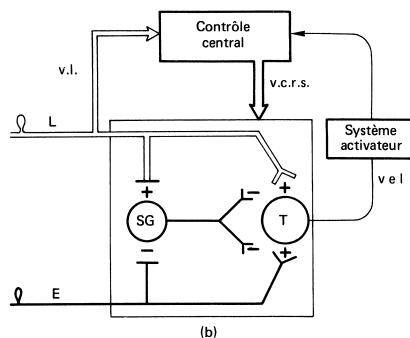
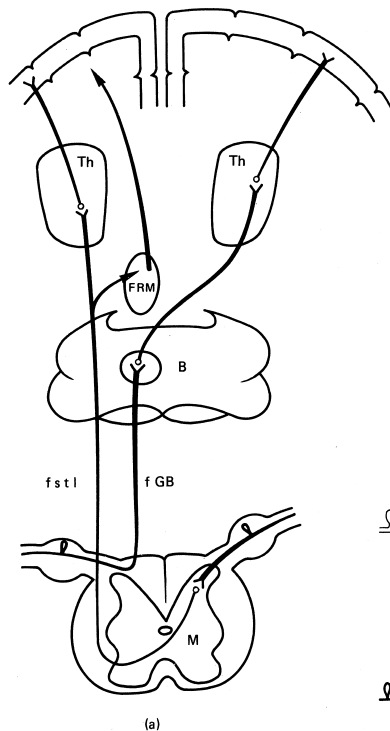
Un deuxième neurone appelé deutoneurone spinothalamique part de la corne postérieure de la moelle, passe en avant du canal de l'épendyme, suit la voie

Fig. 13.1. (a). Voies de conduction de la douleur.

Th : thalamus ; M : moelle ; B : bulbe ; FRM : formation réticulée mésencéphalique ; fstl : faisceau spinothalamique latéral (voie extralemniscale) ; fGB : faisceaux de Goll et de Burdach (voie lemniscale).

(b). Schéma du « gate control ».

vl : voie lemniscale ; vel : voie extralemniscale ; vcrs : voies corticoréticulospinales ; L : fibres larges activatrices ; E : fibres étroites inhibitrices ; T : neurone Trigger ; SG : neurone modulateur de la substance gélatineuse.



du faisceau spinothalamique latéral pour s'arrêter au thalamus. Arrive également au thalamus, le faisceau spinothalamique antérieur qui conduit le tact protopathique. À partir du bulbe les voies tactiles, nociceptives et épicritiques sont fusionnées.

À partir du thalamus, un troisième neurone conduit l'influx douloureux dans le cortex au niveau de la circonvolution pariétale ascendante postrolandique.

Il semble que les cellules nerveuses de la corne postérieure de la moelle jouent un rôle important dans la conduction de la douleur. La sensation douloureuse est déclenchée lorsque la fréquence des influx quittant ces cellules s'élève au-dessus d'un seuil critique. Ces cellules sont appelées cellules T (*trigger* = détente). La fréquence des décharges des cellules T est modulée par un système spinal localisé dans la substance gélatineuse de Rolando (située dans la corne postérieure) et par un système supra-spinal comprenant les faisceaux de Goll et de Burdach (voie ascendante) et des fibres corticoréticulospinales (voie descendante). Le message douloureux serait donné par la décharge des cellules T et atténué soit au niveau de la moelle par les interneurons de la corne postérieure soit par les influx descendant par les fibres réticulospinales. Ce mécanisme a été étudié sous le nom de « *gate control* » par Melzack et Wall (1965). La morphine agirait par dépression des structures de la corne postérieure ou par activation des influx réticulospinaux.

Médiateurs de la douleur

Plusieurs substances ont été considérées comme des médiateurs de la douleur : l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, les prostaglandines PGE 1 et PGF. En effet, l'histamine ou la sérotonine sont libérées lors de réactions inflammatoires douloureuses; la bradykinine injectée sous le derme ou par voie IV provoque une sensation douloureuse. La douleur apparaît lors d'une perfusion de prostaglandine puis subsiste une hyperesthésie.

La perfusion *in vitro* de bradykinine entraîne l'augmentation de la teneur en prostaglandine par activation de la prostaglandine synthétase.

Modulateurs de la douleur

Des polypeptides extraits du cerveau sont doués de propriétés analgésiques (endorphines). Hughes et Kosterlitz (1975) ont isolé des enképhalines, pentapeptides, dont la **méthionine-enképhaline** et la leucine-enképhaline dans laquelle la méthionine est remplacée par la leucine.



Depuis ont été isolées les endomorphines 1 et 2.

– Endomorphine 1 : Tyr-Pro-Trp-Phe NH₂ ;

– Endomorphine 2 : Tyr-Pro-Phe-Phe NH₂.

Elles sont spécifiques du récepteur μ (nû).

Guillemin (1976) a montré qu'un hexadécapeptide appelé alphaendorphine était également un analgésique central. Snyder, Pert, Terenius ont mis en évidence toute une série de polypeptides plus ou moins actifs dérivés de la β -lipotropine et de fragments d'ACTH. Ultérieurement trois familles indépendantes de peptides opioïdes ont été distinguées : la famille de la pro-opiomélanocortine qui donne les endorphines α , β et γ ; la famille de la prodynorphine d'où sont issues les dynorphines A et B; la famille de la proenképhaline qui produit les enképhalines.

Dans l'enchaînement des acides aminés des endorphines et des dynorphines, on reconnaît la séquence des enképhalines. Les peptides opioïdes sont trouvés dans le cerveau, la moelle épinière, etc. De nombreux travaux ont montré que les enképhalines étaient analgésiques, par voie intracérébroventriculaire, prenaient la place de la morphine dans les récepteurs centraux, remplaçaient les antagonistes de la morphine comme la L-naloxone et étaient stéréospécifiques puisque ne réagissant pas avec les antagonistes de la série D.

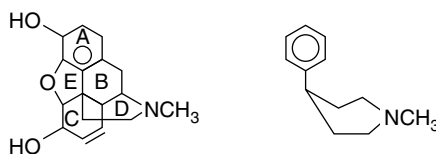
Tous ces peptides tempéraient les réactions nociceptives. Des neurones enképhalinergiques inhibaient la transmission de l'influx et la libération des neuromédiateurs au niveau des synapses des neurones mis en jeu dans la conduction de la douleur. Par une action sur la terminaison présynaptique ils empêcheraient la libération de la substance P par certains neurones de la corne postérieure de la moelle. La substance P est un neuromédiateur polypeptidique doué de propriétés contracturantes de la fibre lisse du tube digestif (duodénum de rat, cæcum de poulet). Elle fait partie du groupe des tachykines, polypeptides apparentés.

La nociceptine ou orphanine FQ est un heptadeca peptide endogène qui active le récepteur ORL₁ dans le cerveau. Elle induit une hyperalgie. Expérimentalement, de fortes doses intra-thécales de nociceptine ont un effet analgésique antagonisé par la naloxone.

PRINCIPAUX ANALGÉSQUES NARCOTIQUES

Ils comprennent la morphine et ses dérivés et les analgésiques de synthèse dont la structure est dérivée de celle de la morphine.

Morphine



La morphine, alcaloïde du *Papaver somniferum*, Papavéracée, est une amine tertiaire dérivée de la phényl-4 pipéridine. On y reconnaît un cycle

phénanthrénique, un cycle isoquinoléique, un cycle furannique. Convulsivante chez le chat, les ruminants, les poissons, elle est dépressive chez l'homme, le chien, le lapin, le cobaye.

Action sur la douleur

La morphine est un puissant analgésique, élevant à dose faible le seuil de perception de la douleur spontanée ou provoquée. Elle est surtout active sur les douleurs viscérales.

Elle supprime les réactions affectives de la douleur mais n'empêche pas les manifestations objectives chez l'animal privé de cortex. Elle agit à divers étages du SNC : au niveau médullaire, sur les cellules de la corne postérieure, au niveau mésencéphalique, sur la substance réticulée, au niveau diencéphalique, sur le thalamus et l'hypothalamus, au niveau cortical, sur les aires associatives. Elle potentialise l'action des anesthésiques locaux et son action analgésique est exaltée par les neuroleptiques.

Action sur les centres nerveux

À faible dose, chez l'homme, la morphine avive l'imagination, donne de l'euphorie, supprime la faim, accroît le pouvoir de discrimination sensoriel, entraîne une impression de dissociation. C'est son effet psychodysléptique, recherché par les toxicomanes.

C'est un stimulant central chez l'enfant, chez le chat (folie morphinique), chez la souris (phénomène de Straub qui consiste en une érection de la queue, signe d'une stimulation médullaire). Elle provoque de l'insomnie, de l'excitation cérébrale, de l'hyperréflexivité médullaire (stimulation des cellules de Renshaw), des vomissements. Elle potentialise tous les convulsivants.

À la dose analgésique, la morphine est hypnotique chez l'homme. Elle entraîne le sommeil chez le patient qui ne souffre plus. Son action hypnotique suit son action analgésique. L'action neurodépressive se manifeste sur les centres corticaux, diencéphaliques, bulbaires : centre respiratoire, centre de la toux, centre vagal. L'action dépressive détermine l'affaiblissement des perceptions extérieures, des facultés psychiques, de l'expression des idées.

Action sur la respiration

À petite dose la morphine accélère la respiration, à forte dose elle la déprime, provoquant l'apparition du rythme de Cheyne-Stokes; à dose toxique elle entraîne un arrêt respiratoire. Elle agit par diminution de la sensibilité du centre respiratoire bulbaire à l'égard du gaz carbonique. La dépression respiratoire est exaltée par les anesthésiques généraux volatils, les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques. La morphine augmente elle-même la dépression respiratoire provoquée par les barbituriques (thiopental).

Elle déprime le centre de la toux mais ce sont surtout ses dérivés alcoylés qui possèdent spécifiquement cet effet : codéine, codéthylène.

Son effet bronchoconstricteur est potentialisé par les bêtabloquants comme le propranolol. Elle est histaminolibératrice.

Action sur la pupille

La morphine entraîne un myosis très prononcé, « pupille en tête d'épingle », caractéristique des toxicomanes.

Action sur le tractus digestif

La morphine ralentit le péristaltisme intestinal entraînant une constipation tenace; à dose forte, elle provoque le spasme du sphincter pylorique, du sphincter iléocæcal, du sphincter d'Oddi à la jonction duodéno-cholédocienne. Les préparations d'opium sont antidiarrhéiques.

La morphine est vomitive par un mécanisme central : les vomissements sont provoqués par une stimulation directe de la zone chimiosensible située dans l'area postrema sur le plancher du 4^e ventricule de part et d'autre du calamus scriptorius. Cette zone est appelée CTZ (chemoreceptive trigger zone).

Il s'agirait d'une stimulation dopaminergique. Partant du centre, les influx se rendent au diaphragme et aux muscles abdominaux. Un dérivé de la morphine, l'apomorphine possède d'une façon spécifique, cette propriété.

Autres actions de la morphine

Elle tarit les sécrétions sauf la sécrétion sudorale, diminue la diurèse. Elle est hypothermisante. Chez les animaux, elle est cardio-accélératrice et hypertensive à faible dose, bradycardisante et hypotensive à forte dose. Chez l'homme, elle déprime légèrement le cœur et le tonus vasculaire; son effet bradycardisant est augmenté par les bêtabloquants adrénergiques comme le propranolol.

Indications thérapeutiques

Inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, la morphine est utilisée dans les grandes algies (cancer), aux doses de 0,01 à 0,03 g en SC par jour, dans la médication pré et postanesthésique, dans l'œdème aigu du poumon (0,01 à 0,02 g en IV) : elle calme la toux, diminue la pression artérielle, tempère l'anxiété. Les préparations à base d'opium sont utilisées dans la toux, les diarrhées, etc., ou en association avec des spasmolytiques.

Des préparations orales de chlorhydrate ou de sulfate de morphine à 1 %, associée au chlorhydrate de cocaïne et au chloroforme ont été proposées sous le nom d'élixir de *Brompton* ou de potion du Saint Christopher's Hospital dans les douleurs des cancéreux.

Le *Moscontin* est une forme orale de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée ne nécessitant que deux prises par jour. Ces comprimés sont dosés à 10, 30, 60 et 100 mg par comprimé. Ils sont indiqués dans les douleurs chroniques des cancéreux. Le *Skenan* en est la forme gélules.

Pharmacocinétique

La morphine est bien absorbée par l'intestin, mais de façon irrégulière; on préfère l'injecter. Seul, 1/100^e de la dose passe la barrière hématoencéphalique. Elle traverse également la barrière placentaire. La morphine diffuse facilement dans les tissus, certains acides organiques facilitant cette diffusion. Elle suit un cycle entérohépatique. Elle est excrétée par la bile, le suc gastrique, la sueur, l'urine. Elle subit une glycuconjugaison hépatique sur le phénol, une sulfoconjugaison et une N-déméthylation. Sa durée d'action varie de 4 à 6 heures.

Par dosage radio-immunologique, on peut suivre la concentration de la morphine et de ses dérivés (codéine, normorphine et héroïne) dans le sang. La nalorphine et la méthadone présentent une certaine interférence pour des concentrations atteignant 400 fois celles de la morphine. Par cette méthode on a montré que la concentration plasmatique efficace était de 16 µg/mL et l'on a observé une décroissance sanguine en trois phases exponentielles reconnaissant trois demi-vies ($T_{1/2}$) : 3 min, 2 h 30, 27 h, chez l'homme. Chez le rat on n'a reconnu que deux phases exponentielles ($T_{1/2}$: 50 min; 6, 8 h).

Accoutumance à la morphine

La répétition des doses induit chez le sujet sain une tolérance, une dépendance psychique et physique. La non-satisfaction de cette pharmacodépendance entraîne la crise d'abstinence : état de besoin, anxiété, mydriase, dyspnée, tachycardie, fièvre, sudation, hypertension, hyperglycémie, toux, nausées, vomissements, diarrhées, augmentation des sécrétions, douleurs des membres avec faiblesse musculaire, tremblements. Chez le patient souffrant d'une douleur forte, il n'y a pas de dépendance psychique et physique vraie. Une tolérance peut exister mais elle reste difficile à évaluer étant donné l'évolution et le caractère subjectif de la douleur.

La pharmacodépendance est actuellement expliquée par un déplacement des endorphines (peptides modulateurs de la douleur) par la morphine et par une diminution de leur synthèse. La crise d'abstinence serait alors due à un manque d'endorphine au niveau des récepteurs morphiniques. D'autres explications ont été également données possédant une part de vérité (inhibition de la libération de noradrénaline, intervention de la sérotonine, diminution des récepteurs, augmentation du taux d'AMP cyclique, AMPc, etc.).

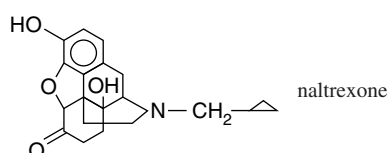
Antagonistes de la morphine

La **nalorphine** ou N-allyl normorphine, douée elle-même de propriétés morphiniques (analgésie, dépression respiratoire, etc.), antagonise, à la dose de 0,05 à 0,010 g IV, les effets déprimeurs respiratoires de la morphine. Elle antagonise également l'euphorie, l'hypothermie, les vomissements, l'analgésie, la somnolence. Chez le patient accoutumé à la morphine elle provoque une crise d'abstinence.

La **naloxone**, *Nalone*, lévogyre, dérivé allylique de la morphinone est l'antagoniste le plus actif : 10 à 30 fois plus actif que la nalorphine. La naloxone est

portée sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Le **lévallorphane**, dérivé allylique du morphinane, est 3 fois plus actif que la nalorphine.

La **naltrexone**, *Nalorex*, présente un reste N-cyclopropylméthyle à la place du radical N-allyle de la naloxone. La naltrexone est préconisée comme antagoniste des morphiniques dans le cadre de la toxicomanie aux opiacés, en consolidation de la cure de sevrage, en prévention des rechutes à la dose de 25 à 50 mg/j *per os*.



Plusieurs antagonistes morphiniques sont doués de propriétés agonistes. Ils agissent différemment sur les récepteurs μ et κ . On les dit agonistes partiels, leurs effets analgésiques étant limités par leurs propriétés antagonistes.

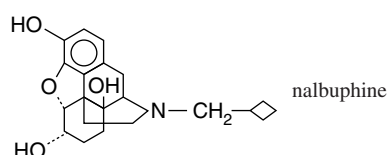
La **cyclazocine**, dérivé du benzomorphane substitué à l'azote par un radical cyclopropyl-méthyl, présente une activité morphinique et une activité antagoniste.

Il en est de même pour la **cyprénorphine** dérivé N-cyclopropylméthyl de l'oripavine (tableau 13.I).

Tableau 13.I. Activités morphiniques et antagonistes de la morphine.

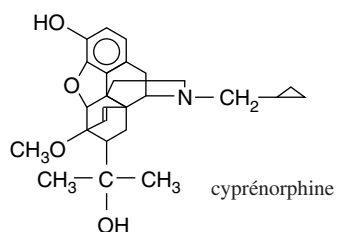
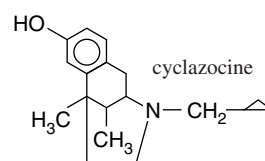
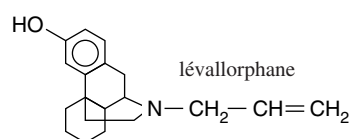
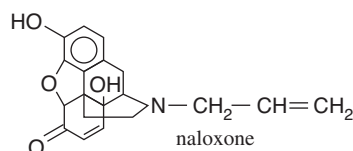
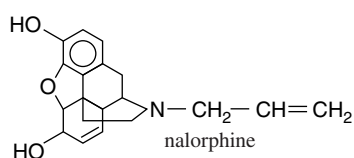
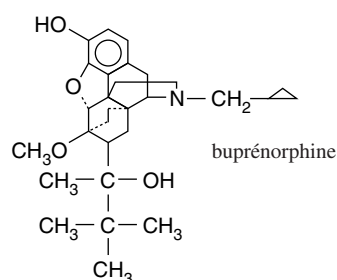
	Activité morphinique	Activité antimorphinique
Nalorphine	≤ 1	1
Naloxone	—	10 à 30
Lévallorphane	0,8	3
Cyclazocine	40	4,5
Cyprénorphine	10	35

La **nalbuphine**, *Azerty*, dans la même série, possède un reste N-cyclobutyl à la place du radical N-allyle. Elle est agoniste et antagoniste de la morphine. Elle est indiquée dans les douleurs intenses de l'infarctus du myocarde, des cancéreux, en gynéco-obstétrique, dans les douleurs postopératoires, à la dose de 10 à 20 mg par injection parentérale (SC, IM, IV) renouvelable sans dépasser 160 mg/j. Elle présente les mêmes risques que la morphine avec un effet dépressur moindre sur la respiration. Elle présente le syndrome de sevrage.



La **buprénorphine**, *Temgesic*, est un dérivé de l'oripavine, comme la cyprénorphine. Elle aussi est agoniste et antagoniste de la morphine. Fortement liposoluble, elle a sur la morphine l'avantage de traverser facilement la barrière hématoencéphalique. Son action s'établit en 15 minutes et dure 8 heures environ. Elle est trente fois plus active que la morphine. Elle est réservée aux douleurs intenses postopératoires et néoplasiques, à la dose de 0,3 mg par injection parentérale (SC, IM, IV) toutes les 8 heures. Les voies médullaires, épidurale et sous-arachnoïdienne sont également utilisées (1,2 à 1,5 µg/kg). La dose parentérale peut-être doublée, avec un risque de dépression respiratoire traitée par la naloxone et en cas d'échec par le doxapram (voir p. 203).

Le *Temgesic* est prescrit à la dose de 0,6 à 1,2 mg par voie sublinguale. Le *Subutex* est une forme fortement dosée en buprénorphine. Il permet un traitement de substitution dans la toxicomanie morphinique aux doses de 2 à 8 mg/j par voie sublinguale.



L'action de ces antagonistes se ferait par déplacement compétitif de la morphine de ses récepteurs à la périphérie et au niveau central. Cet effet est stéréospécifique : les stéréo-isomères dextrogyres des antagonistes ne sont pas actifs. La naloxone est utilisée pour traiter les « overdoses » d'héroïne.

DÉRIVÉS ANALGÉSQUES DE LA MORPHINE

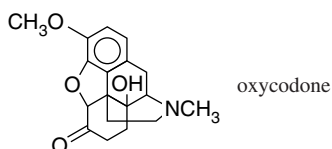
Parmi les dérivés substitués sur la fonction phénol, on connaît la méthylmorphine ou codéine, antitussif retenu par l'OMS, l'éthylmorphine ou codéthyline, également antitussif, la morpholinyléthylmorphine ou pholcodine, antitussif dépourvu d'effet euphorisant.

La codème, à dose faible, est employée comme analgésique en association avec le paracétamol, analgésique antipyrétique (*Codoliprane*).

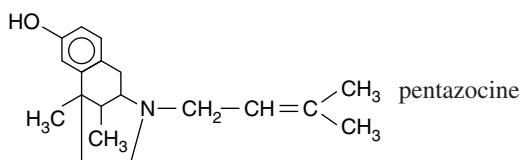
La **diacétylmorphine** ou héroïne, est de 4 à 8 fois plus analgésique que la morphine. Depuis longtemps abandonnée comme médicament, elle est l'objet d'un usage illicite chez les drogués.

L'**oxycodone**, dérivé oxydé de la morphine, est utilisé dans le cancer sous forme de chlorhydrate aux doses de 0,01-0,02 g/SC ou 0,02 g en suppositoires, ou sous forme de pectinate, à action prolongée, à la dose de 0,024 g en SC ou IM, ou en suppositoires.

L'oxycodone est quatre fois moins toxique que la morphine. L'accoutumance s'installe moins rapidement et le sevrage est plus facile.



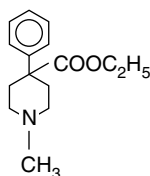
La **pentazocine** est un dérivé N-allylique du benzomorphane. Quatre fois moins active que la morphine, elle est utilisée à la dose orale de 0,02 à 0,15 g/j. Elle n'inciterait pas à un usage prolongé parce qu'elle est peu agréable et entraîne des vomissements. Son radical N-allyle lui confère des propriétés antimorphiniques. Le remplacement de la morphine par la pentazocine déclenche une crise d'abstinence. C'est un agoniste partiel de la morphine.



DÉRIVÉS DE LA PIPÉRIDINE

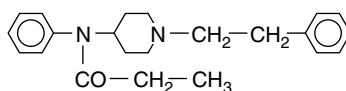
Plusieurs dérivés de cette série sont de puissants analgésiques, bien plus actifs que la morphine.

Péthidine



Premier analgésique morphinique entièrement de synthèse, la péthidine a été longtemps utilisée en Allemagne comme succédané de la morphine. Elle est de 6 à 10 fois moins active et 3 fois moins toxique que la morphine. Elle possède les mêmes propriétés que la morphine sur la respiration mais elle n'est pas antitussive. Expérimentalement, elle révèle des propriétés atropiniques, spasmolytiques sur les bronches, l'intestin, les vaisseaux. Elle est anesthésique locale mais irrite les muqueuses. Elle est utilisée à la dose de 0,05-0,10 g/j en IM ou par voie rectale en obstétrique, dans les douleurs postopératoires ou cancéreuses. L'association fortuite avec les inhibiteurs de la mono-aminoxydase (IMAO) est dangereuse : on observe un coma, une hypertension, une hyperthermie, une cyanose par augmentation du taux cérébral de sérotonine. La péthidine est inscrite sur la liste complémentaire de l'OMS.

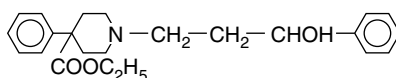
Fentanyl



Le fentanyl est 100 fois plus actif que la morphine. Son effet analgésique est maximal deux à trois minutes après l'injection IV (0,1 à 0,5 mg) et dure 1/2 h. Il faut donner préalablement de l'atropine pour éviter un effet parasympathomimétique. La dépression respiratoire est levée par les antimorphiniques, mais il est nécessaire de disposer d'appareil à respiration artificielle. Le fentanyl est un agoniste des récepteurs μ . Ses indications thérapeutiques ont été étendues aux douleurs intenses et rebelles des cancéreux en utilisant un dispositif transdermique, *Durogésic*, délivrant cet analgésique pendant 72 heures.

Le **rémifentanyl**, *Ultiva*, analgésique extrêmement puissant, est un agoniste des récepteurs μ . Son action est immédiate et brève. Il sert d'inducteur dans les interventions chirurgicales en IV lente (1 μ g/kg) ou en perfusion, associé à des anesthésiques généraux, protoxyde d'azote ou propofol.

Phénopéridine



Comme le fentanyl, la phénopéridine est utilisée comme analgésique dans les interventions chirurgicales de courte durée, à la dose IV de 4 à 10 mg. La dépression respiratoire est levée par les antimorphiniques.

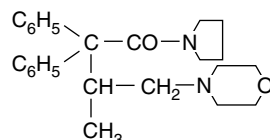
D'autres dérivés sont proches de la phénopéridine : l'alfentanil, *Rapifen*, à la dose IV de 0,7 à 1,4 mg, le sufentanil, *Sufenta*, à la dose IV de 0,5 mg ou par voie péridurale à la dose de 0,05 mg, sont administrés dans les interventions chirurgicales, avec les mêmes précautions.

Certains dérivés de la pipéridine, comme la morphine, sont antidiarrhéiques : le lopéramide, *Imodium*, à la dose de 4 à 8 mg/j *per os* diminue la sécrétion intestinale, ralentit le péristaltisme intestinal. Il peut provoquer de la constipation, de la dépression respiratoire, de type morphinique, levée par la naloxone.

Le **diphénoxylate** est associé à l'atropine comme antidiarrhéique : *Diarsed*.

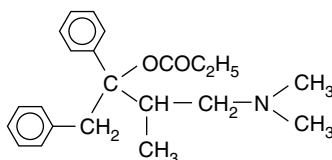
DÉRIVÉS DE LA DIPHÉNYLBUTANONE

Dextromoramide



Le dextromoramide est un analgésique plus puissant et plus bref que la morphine dont il possède les propriétés. Il est utilisé à la dose orale de 0,005 à 0,010 g par jour et à la dose IM de 0,010 g. Il peut provoquer une hypotension orthostatique.

Dextropropoxyphène. *Antalvic*

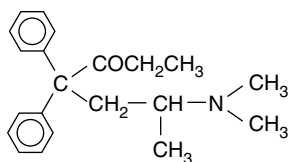


134 Analgésiques narcotiques

Cet analgésique est considéré parfois comme non morphinique. Il est associé aux antalgiques salicylés ou au paracétamol. Il est utilisé à la dose de 0,065-0,130 g/j *per os*. Il donnerait peu de pharmacodépendance. L'abus d'une association avec le paracétamol sous forme de suppositoires (*Diantalvic*) a provoqué des ulcérations de la muqueuse rectale. Associé à l'alcool, il peut provoquer une dépression respiratoire ou une apnée mortelle.

Le *Propofan* est une association de dextropropoxyphène, paracétamol, caféine.

Méthadone



Analgésique longtemps non commercialisé en France, la méthadone semble avoir pour principale indication la cure de désintoxication à l'héroïne. La dépendance à la méthadone moins contraignante et moins débilitante est substituée à la dépendance à l'héroïne.

La méthadone a finalement été autorisée par les pouvoirs publics. Elle a une demi-vie qui dépasse 24 heures. La dépendance est lente à s'établir et à disparaître. La posologie chez les héroïnomanes est de 10 à 40 mg/j *per os*. Elle induit myosis, constipation, dépression respiratoire.

COMPARAISON DES PROPRIÉTÉS ANALGÉSIQUES —

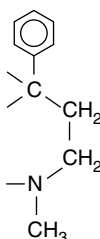
Le tableau 13.II donne les doses équipotentes pour plusieurs analgésiques.

Tableau 13.II. Doses équipotentes d'analgésiques (en mg) et durée d'action.

	Dépression respiratoire	Analgésie	Durée
Morphine	10	10	6 heures
Fentanyl	0,1	0,1	30 minutes
Phénopéridine	1	1	45 minutes
Dextromoramide	—	5	3 heures
Pentazocine	—	30	4 heures
Péthidine	75	100	4 heures

RELATIONS CONSTITUTION-ACTION

On retrouve dans les succédanés de la morphine un atome de carbone quaternaire lié à un cycle benzénique et à une amine tertiaire par l'intermédiaire d'une chaîne à trois atomes de carbone. Cet enchaînement est reconnu dans la morphine, la pentazocine, la péthidine, le dextromoramide, la méthadone.



Dès 1954 Beckett et Casey ont suggéré qu'il y avait dans l'organisme des récepteurs qui comprendraient un site anionique de 7,5 à 8,5 Å de longueur sur 6,5 Å de largeur, un foyer de charge, une cavité et une surface plate (fig. 13.2). Le site anionique serait lié à l'amine tertiaire sous forme d'ammonium quaternaire, la cavité serait occupée par la chaîne en C₃ et la surface plane accepterait le cycle benzénique lié par des forces de Van der Waals. Cette représentation est actuellement dépassée mais elle a le mérite d'être historique et de susciter la synthèse d'agonistes morphiniques.

Cette conformation expliquerait la stéréospécificité constatée pour les morphiniques et leurs antagonistes. Par ailleurs on a montré l'existence de récepteurs à la morphine, riches en phospholipides, spécifiques, saturables, présentant deux conformations. On les trouverait localisés sur des membranes synaptiques dans le thalamus, la substance grise péri-épendymaire, la substance gélatineuse de la corne postérieure de la moelle, la structure limbique, l'hypothalamus et dans le système strié, à la périphérie dans le plexus mésentérique du cobaye et le canal déférent de la souris. La guanidylcyclase et l'adénylcyclase seraient les premiers effecteurs après reconnaissance du ligand par son récepteur. Les récepteurs des ligands morphiniques sont divisés en sous-classes : récepteurs δ , récepteurs μ , en fonction de leurs affinités respectives pour ces ligands.

En fonction de leur affinité respective pour leur ligand et leur position anatomique dans une moindre mesure, les récepteurs des opioïdes sont classés en trois types.

Le récepteur μ (μ) a pour ligand spécifique la morphine, le récepteur delta (δ) la D ala D leu-enképhaline (DADLE), le récepteur kappa (κ) la ketocyclazocine.

Ces récepteurs présentent des sous-types : μ_1 et μ_2 , δ_1 et δ_2 , κ_1 , κ_2 et κ_3 . Leur activation provoque l'analgésie. De plus, le récepteur μ_2 induit dépression respiratoire et constipation.

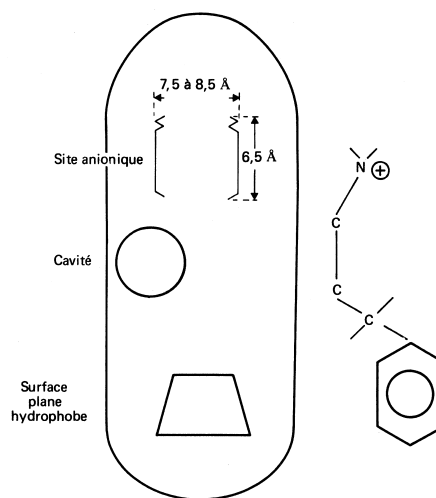


Fig. 13.2. Récepteur morphinique
selon Beckett et Casey.

Ils sont couplés à une protéine G_i , inhibent l'adénylate cyclase cellulaire, diminuent le taux d' AMP_C , entraînent une ouverture des canaux potassiques et une fermeture des canaux calciques.

Proche du récepteur mû, on a découvert dans le cerveau le récepteur N/OFQ (nociceptine/orphanineFQ) ou récepteur ORL_1 (*Opioid Receptor Like 1*), activé par la nociceptine induisant une hyperalgie.

MÉCANISME D'ACTION DES ANALGÉSQUES NARCOTIQUES

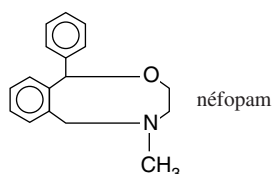
Le mécanisme de l'action des analgésiques a été expliqué par plusieurs théories.

Les théories neurophysiologiques admettent que l'action principale se situe au niveau du diencéphale où serait perturbée la transmission des influx douloureux, par augmentation de la période réfractaire des neurones; de plus une action dépressive directe sur la transmission des influx nociceptifs s'exercerait au niveau spinal par réduction des potentiels évoqués de la moelle, sous la dépendance de la formation réticulée inhibitrice. On observerait également une réduction des potentiels évoqués corticaux (lobotomie chimique).

Les théories biochimiques font intervenir l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine. Les plus récentes considèrent que les morphiniques déplacent les endorphines ou les enképhalines de leur zone de formation vers leurs récepteurs provoquant ainsi l'analgésie.

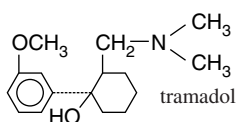
AUTRES ANALGÉSQUES CENTRAUX

Le **néfopam**, *Acupan*, est une méthylphényltétrahydrobenzoxazocine que l'on peut considérer comme un analgésique non morphinique. En effet, il ne se fixe pas sur les récepteurs aux opioïdes, il ne détermine ni assuétude ni crise de sevrage ni dépression respiratoire ni ralentissement du péristaltisme intestinal. Ce n'est pas non plus un analgésique antipyrétique ni un anti-inflammatoire. Cependant, son action est centrale; on a mis en évidence une inhibition du recaptage des catécholamines et de la sérotonine par les synaptosomes. Il est administré à la dose de 20 mg en IM quatre fois par 24 heures. Comme il présente un léger effet anticholinergique il est contre-indiquée dans le glaucome par fermeture d'angle et dans les troubles urinaires par hypertrophie de la prostate.



Les antidépresseurs tricycliques, imipramine et amitriptyline, sont indiqués dans les algies rebelles.

Le **tramadol**, *Topalgic*, est un analgésique central par action sur les récepteurs μ et sur le système aminergique. Il empêche le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine par les neurones. Son efficacité est comparable à celle de la codéine et du dextropropoxyphène. Il ne donne ni dépression respiratoire, ni constipation, ni assuétude aux doses de 0,1 à 0,4 g/j *per os*.



C'est un dérivé du cyclohexanol.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANALGÉSQUES

Les essais portent sur des animaux puis sur l'homme et enfin *in vitro*.

Essais sur l'animal

On provoque une douleur par un stimulus mécanique, thermique, électrique, chimique avant et après administration d'un analgésique. On détermine le seuil d'action, la latence et la durée de l'action.

Les *stimuli mécaniques* consistent :

- à pincer la base de la queue de la souris qui se retourne et se mord. Sous l'effet de l'analgésique la réaction n'apparaît pas (test d'Haffner);
- à soumettre à une pression mesurée la patte du rat qui réagit par un cri. L'animal analgésié ne réagit pas (test de Randall et Selitto).

Les *stimuli thermiques* sont utilisés dans deux essais :

- la souris est placée sur une plaque à la température de 56 °C. Si elle n'est pas analgésiée elle se lèche les pattes en moins de 8 secondes (test de Woolfe et McDonald). On compare les réactions de groupes de souris naïves;
- on focalise un rayon lumineux calorifique sur la queue de la souris. En moins de 6 secondes la souris déplace sa queue. On considère que l'animal est analgésié si la réponse n'est pas obtenue en 12 secondes. On peut avec cette méthode établir des relations dose-effet et comparer des produits analgésiques entre eux (test de d'Amour et Smith).

Les *stimuli électriques* sont mis en jeu dans :

- le test de Koll et Reffert : on stimule la pulpe dentaire du lapin qui répond par un frémissement des babines, un mâchonnement ou un recul de la tête selon l'intensité du stimulus. Après administration de l'analgésique, on recherche l'intensité de courant électrique qui ramène le réflexe de mâchonnement. Ce test permet d'apprécier la durée d'une action analgésique, l'animal étant son propre témoin;
- le test de Charpentier : on stimule électriquement la base de la queue du rat. L'animal présente une réaction de fuite avec cris. On recherche le seuil d'intensité de courant électrique déterminant le cri et la variation d'intensité après analgésie.

Les *stimuli chimiques* sont fondés sur deux principes distincts :

- dans le test de Siegmund, on injecte par voie intrapéritonéale une solution de phénylbenzoquinone ou d'acide acétique à 3 % à la souris ou au rat. L'animal présente un phénomène de torsion de son corps. La paroi abdominale est parcourue de contractures. C'est le *writhing test*. Sur des groupes d'animaux, on recherche la dose d'analgésique empêchant le phénomène de torsion à la douleur;
- dans le test de Lim, on injecte par voie intraartérielle au chien de la bradykinine, qui détermine une sensation de brûlure. Le chien aboie. On recherche la dose d'analgésique qui abolit le réflexe d'aboiement.

Essais sur l'homme

Le principe consiste à provoquer une douleur et à la supprimer par la substance à l'étude : on opérera en focalisant un rayon calorifique sur le front du sujet (stimulus thermique), en piquant la peau du dos de la main, avec une épingle chargée de poids croissants, ou en déterminant des douleurs périostées par plongée d'un doigt dans un bain soumis aux ultrasons (stimulus mécanique) ou en faisant passer un léger courant électrique sur un membre (stimulus électrique).

On étudie pour tous ces essais les variations du seuil de la douleur en fonction de la dose d'analgésique, les variations du temps de latence avant réaction, la durée de l'action analgésique.

Les effets latéraux sur la respiration, le système cardio-vasculaire, etc., sont également appréciés.

Essais *in vitro*

Sur *organe isolé*, on étudie l'effet sur la contraction du muscle lisse, de la morphine, de ses agonistes et de ses antagonistes.

Ainsi, la stimulation électrique du plexus myentérique de l'iléon isolé de cobaye provoque des contractions régulières. Sous l'influence de la morphine ou de morphiniques, on observe une diminution des contractions. Les antagonistes de la morphine rétablissent la hauteur initiale des contractions. Il en va de même pour le vas deferens de la souris. Ces deux tests ont permis de discerner les propriétés morphiniques des enképhalines.

Sur des *homogénats de cerveau*, on observe la fixation stéréospécifique de la naloxone tritiée. Les agonistes morphiniques, y compris les enképhalines, déplacent la naloxone. La codéine comparée à la morphine a peu d'affinité pour les récepteurs des membranes synaptiques contenues dans les homogénats (0,035 % par rapport à la morphine).

INTRODUCTION

Les analgésiques antipyrétiques sont des médicaments qui exercent une action dépressive au niveau des centres diencephaliques de la douleur et qui ramènent à la normale le taux de réglage des centres thermorégulateurs de l'hypothalamus.

L'action antipyrétique et analgésique est souvent doublée d'une action anti-inflammatoire. La triple réaction conduit à un effet antalgique.

L'action analgésique est assez faible. Elle ne s'exerce pas sur les douleurs viscérales profondes. Les analgésiques antipyrétiques sont utilisés dans les névralgies, les céphalées, les arthralgies. On les appelle antalgiques.

LA FIÈVRE

La fièvre résulte d'un dérèglement du centre hypothalamique de la thermorégulation. Elle se manifeste par une augmentation de la température, une vasoconstriction périphérique, une augmentation du tonus musculaire, des frissons. La thermogénèse augmente, sans accroissement de la thermolyse. Les endotoxines lipopolysaccharidiques des bactéries Gram – sont responsables de la fièvre. Elles libéreraient, des globules blancs, un pyrogène leucocytaire qui entraînerait l'élévation du réglage thermique du centre hypothalamique. Elles provoquent la libération de prostaglandines dans le liquide céphalo-rachidien, lesquelles injectées par voie intracérébroventriculaire se révèlent hyperthermisantes. Dans les exsudats d'inflammation se trouvent des polypeptides doués de propriétés hyperthermisantes également responsables de la fièvre dans les états inflammatoires. Le pyrogène leucocytaire est l'interleukine 1.

Les polypeptides hyperthermisants sont le *tumor necrosis factor* TNF α , les interleukines IL1 et IL6 qui induisent la fièvre par une cascade de réactions activant la cyclo-oxygénase et la production de prostaglandines.

ACTION ANTIPYRÉTIQUE

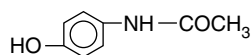
Dans l'hypothalamus se trouve le centre de la thermorégulation sous la dépendance d'une espèce de thermostat nerveux, sensible aux variations de température. De la périphérie (terminaisons nerveuses de la peau) partent des afférences nerveuses du chaud et du froid qui vont conditionner le fonctionnement du centre. Du système circulatoire (gros troncs artériels et veineux)

partent vers ce centre des afférences qui indiquent la température centrale. Le centre, en fonction des températures ambiantes et de la température centrale des gros troncs, va commander la réaction nécessaire au maintien de l'homéothermie, soit une augmentation de la thermogenèse par accélération des processus d'oxydation (mise en jeu de la thyroïde, du foie, des surrénales), soit par un accroissement de la thermolyse (vasodilatation, transpiration, vaporisation pulmonaire).

Le thermostat hypothalamique est réglé entre 36,5° et 37,5 °C. Sous l'influence des substances hyperthermisantes le taux de réglage s'élève anormalement. Les antipyrétiques ont pour effet d'abaisser le taux de réglage anormalement élevé. Il s'ensuit une réaction de l'organisme conduisant à la thermolyse avec diminution de la température centrale. L'élimination du médicament annihile cet effet; le centre est à nouveau dérégulé vers les hautes températures. L'organisme réagit par une diminution de la thermolyse : vasoconstriction cutanée, frissons. On observe une alternance d'augmentation et de diminution de la température corporelle jusqu'à ce que la cause de la fièvre ait disparu.

Les antipyrétiques n'ont qu'un effet symptomatique. Ils diminuent la température du corps enfiévré. Ils sont à distinguer des antithermiques (neuroleptiques) capables d'abaisser la température normale.

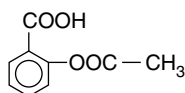
Paracétamol. *Doliprane*



Placé sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine formé respectivement par parahydroxylation et par hydrolyse. Analgésique, antipyrétique, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires.

Il est peu toxique, bien toléré, aussi analgésique et plus antipyrétique que la phénacétine. Il est actif sur la prostaglandine-synthétase du cerveau mais inactif sur la prostaglandine-synthétase périphérique. Il n'agit pas sur la formation du pyrogène leucocytaire. Il est administré à la dose de 1 à 4 g/j *per os*. Il entre dans la composition de nombreuses associations avec l'aspirine, la caféine, la prométhazine. Il est éliminé par voie urinaire sous forme de glycuconjugué.

Aspirine



142 *Analgésiques antipyrétiques*

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est connue depuis 1899. Elle a été synthétisée en Allemagne, par Hoffmann. C'est le type même des médicaments salicylés, analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires. Auparavant était utilisée comme fébrifuge l'écorce de saule (*Salix salix*, Salicacée) contenant un hétéroside de l'acide salicylique. L'aspirine est considérée comme un médicament essentiel par l'OMS.

Effet analgésique

L'aspirine augmente le seuil de perception de la douleur. Elle est moins active que la morphine mais ne donne ni accoutumance, ni assuétude. Elle agit au niveau central en empêchant la transformation de l'endoperoxyde en prostaglandine par blocage de la prostaglandine-synthétase et à la périphérie en inhibant la réaction douloureuse provoquée par la bradykinine (injection dans l'artère splénique du chien). Expérimentalement elle antagonise le bronchospasme déterminé par la bradykinine.

Le blocage de la synthèse des prostaglandines privilégie la voie de la lipoxigénase et la formation de leucotriènes actifs sur la musculature bronchique.

Effet antipyrétique

Elle provoque la chute de la température chez l'animal rendu hyperthermique, mais ne modifie pas la température normale. Elle accroît la déperdition de chaleur par stimulation du centre hypothalamique et par vasodilatation cutanée.

Effet anti-inflammatoire

Elle est anti-inflammatoire à des doses bien supérieures aux doses analgésiques.

Effet uricosurique

Elle inhibe, à dose moyenne, la résorption tubulaire de l'acide urique et favorise son excrétion urinaire.

Effet antiagrégant

Elle s'oppose à l'adhésivité et à l'agrégation des plaquettes favorisant ainsi des hémorragies gastriques. Cette propriété est utilisée pour prévenir les thromboses.

Effets latéraux

On a observé chez les enfants des accidents allergiques, des œdèmes de la glotte et chez les patients présentant des antécédents d'asthme des bronchospasmes et des rhinorrhées.

L'aspirine à dose répétée peut provoquer des hémorragies gastriques par contact direct avec la muqueuse gastrique. Elle entraîne parfois des nausées, des vomissements, des bourdonnements d'oreille, de la surdité passagère, des céphalées et de la confusion mentale.

Effets toxiques

À forte dose et surtout chez l'enfant l'aspirine provoque des accidents d'alcalose et d'acidocétose. L'acidocétose s'accompagne d'hyperthermie par découplage de la phosphorylation oxydative.

Indications thérapeutiques

L'aspirine est utilisée aux doses orales de 0,50 à 2 g/j dans les gripes, les céphalées, les névralgies, les douleurs rhumatismales.

Elle est associée à la codéine, la caféine, l'éphédrine, l'acide ascorbique. On a préparé des aspirines tamponnées et effervescentes ou microencapsulées, moins irritantes pour la muqueuse gastrique, et des formes injectables : acétylsalicylate de lysine et de glycine (*Aspégic*) ; mélange d'acide acétylsalicylique et de glycérophosphate de sodium. L'ester d'acide acétylsalicylique et de paracétamol ou bénomilate est spécialisé sous le nom de *Salipran*. Son effet est plus prolongé que celui de ses deux constituants.

Contre-indications

L'aspirine est contre-indiquée dans les gastrites, les ulcères gastro-duodénaux, les hémorragies, les antécédents de type allergique. Il ne faut pas l'associer aux anticoagulants antivitamine K et au méthotrexate.

Pharmacocinétique

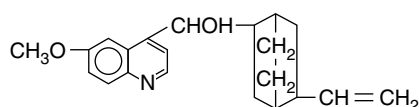
L'aspirine est absorbée par la muqueuse gastrique ou la muqueuse rectale. Elle se fixe aux protéines plasmatiques en déplaçant les autres médicaments qui pourraient être liés (anticoagulants). Elle est hydrolysée en acide acétique et acide salicylique, lequel subit une hydroxylation et se transforme en acide gentisique (dihydroxybenzoïque). Les acides salicylique et gentisique sont conjugués avec l'acide glycuronique. De plus l'acide salicylique est conjugué avec le glycolle pour donner l'acide salicylurique. Les dérivés conjugués sont éliminés dans l'urine.

Dérivés salicylés

Le **salicylamide** est analgésique comme l'aspirine mais plus actif. Il est utilisé en suppositoires à la dose de 0,5 g/j, associé au sulfate de quinine.

Le **salicylate de sodium**, antipyrétique, a été utilisé en potion associé au bicarbonate de sodium. Il est irritant pour la muqueuse gastrique.

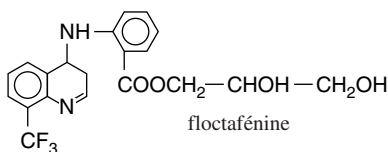
Quinine



La quinine, alcaloïde antipaludique retirée de divers *Cinchona* est, de plus, analgésique, antipyrétique par action sur le centre hypothalamique de la thermogénèse. Elle est anesthésique locale à forte dose, contracturant de l'utérus, antifibrillant et dépresseur cardiaque. Elle est utilisée en association avec d'autres analgésiques antipyrétiques aux doses orales de 0,20-0,40 g/j. La quinine est l'un des médicaments essentiels de l'OMS.

À partir des antipaludiques de synthèse, comme la chloroquine, ont été synthétisés des analgésiques antipyrétiques dont la glafénine, aujourd'hui abandonnée à cause de ses effets secondaires.

La **floctafénine**, *Idarac*, est un dérivé de la glafénine, utilisée dans les mêmes indications, avec les mêmes contre-indications, aux doses orales quotidiennes de 0,4 à 0,8 g. Des allergies croisées à la glafénine, à la floctafénine et à l'antrafénine, autre antalgique de la même série, sont signalées.



Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, dérivés de l'acide phénylpropionique, sont admis comme analgésiques antipyrétiques à des doses inférieures aux doses anti-inflammatoires. Ce sont l'ibuprofène, le kétoprofène, le fénoprophène (voir page 329).

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANALGÉSQUES ANTIPYRÉTIQUES

Les analgésiques antipyrétiques sont étudiés pour leurs propriétés analgésiques selon les méthodes décrites au chapitre précédent (Analgésiques narcotiques). Ils sont plus actifs sur certains tests (stimulation de la pulpe dentaire du lapin) et moins puissants sur les tests de stimulation calorique (test de d'Amour et Smith). Ils peuvent même apparaître totalement inefficaces.

On recherche leurs propriétés antipyrétiques après administration au lapin d'endotoxine de *Escherichia Coli*. On note en continu ou de 15 minutes en 15 minutes la température pendant trois heures chez l'animal hyperthermique

traité ou non par l'antipyrétique. Cet essai est adapté au rat pour le tri rapide (*screening*).

Comme les analgésiques-antipyrétiques se révèlent souvent anti-inflammatoires, on recherche systématiquement ces propriétés par les méthodes décrites au chapitre « Anti-inflammatoires ».

15 | ANESTHÉSQUES LOCAUX

INTRODUCTION

Les anesthésiques locaux sont des médicaments qui agissent par contact avec des terminaisons nerveuses ou des troncs nerveux. Ils interrompent la conduction nerveuse ou diminuent l'excitabilité. Les fibres nerveuses sont inégalement sensibles à l'action des anesthésiques locaux : disparaissent dans l'ordre les sensations douloureuses, thermiques, tactiles. Les fibres motrices sont touchées les dernières.

De nombreuses substances présentent des propriétés anesthésiques locales mais ne sont pas utilisées parce qu'elles ne possèdent pas toutes les qualités d'un bon anesthésique local. Celui-ci doit interrompre spécifiquement et complètement la conduction nerveuse, présenter un effet réversible, avoir un temps de latence court et une durée d'action adéquate (qualités pharmacologiques). De plus il ne doit pas se montrer toxique, allergisant, irritant pour les tissus (qualités d'innocuité). Ses solutions doivent être aqueuses, stables et stérilisables à la chaleur sans altération (qualités pharmaceutiques).

MODES D'ADMINISTRATION DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Selon l'étendue de la région à anesthésier on pratique diverses administrations (fig. 15.1).

Anesthésie terminale ou de surface

La peau n'est pas directement anesthésiable car l'épiderme ne laisse pas pénétrer les anesthésiques locaux qui sont des sels organiques fortement ionisés. La pénétration cutanée est plus facile lorsque l'anesthésique est sous forme de base dissoute dans un milieu gras. La pénétration dans les muqueuses est plus aisée et l'on procède à l'application sur les muqueuses oculaire, trachéale, urétrale, vaginale, dans les cas de prurit, démangeaisons ; irritations oculaire, pharyngée, etc.

Anesthésie d'infiltration

On procède à l'anesthésie de la région sous-cutanée en injectant plan par plan l'anesthésique dans les cas d'incision d'abcès, d'excision de kyste. L'injection dans la muqueuse gingivale permet l'avulsion dentaire.

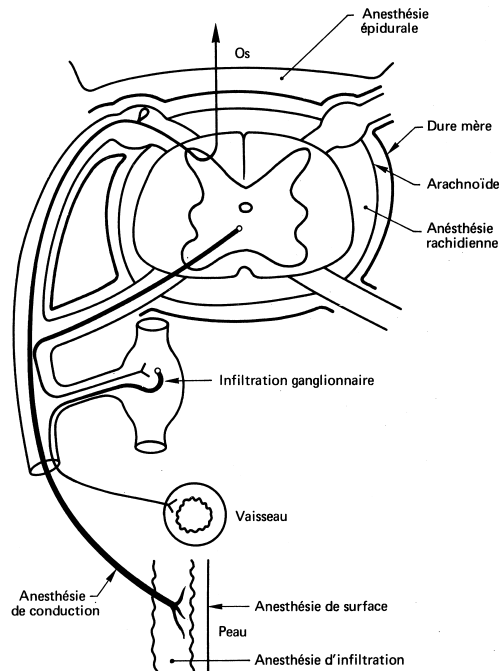


Fig. 15.1. Lieux d'administration des anesthésiques locaux.

Anesthésie de conduction

L'injection de l'anesthésique au voisinage d'un gros tronc nerveux détermine l'anesthésie de la région innervée, située en aval. Cette modalité est appelée anesthésie tronculaire.

L'injection de l'anesthésique local dans les espaces sous-arachnoïdiens, dénommée rachianesthésie, permet d'atteindre la racine des nerfs rachidiens. On place l'aiguille dans le 3^e espace intervertébral lombaire, ce qui conduit à l'anesthésie du petit bassin par atteinte des nerfs de la queue de cheval. Pour éviter que la solution d'anesthésique ne diffuse dans le liquide céphalo-rachidien, vers les centres nerveux supérieurs, on utilise une solution d'anesthésique de densité différente de celle du LCR soit hyperbare, le patient étant en position déclive basse, soit hypobare, le patient en position déclive haute. Sont également atteints les troncs du système nerveux autonome, ce qui détermine une bradycardie (plexus cardiaque sympathique), une hypotension, une vasodilatation, une augmentation du péristaltisme intestinal et des coliques (région splanchnique sympathique).

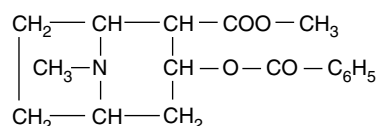
L'anesthésie épidurale utilisée en obstétrique et en urologie, est pratiquée par injection sous l'épine de la 4^e vertèbre sacrée dans le hiatus sacro-coccygien,

le patient étant assis. Elle touche les nerfs au-dessus de la dure-mère dans l'espace péri-dural. En moins d'une heure disparaissent les sensations douloureuses, thermiques, tactiles. Le patient a une impression de chaleur, de lourdeur des jambes. Le pouls se ralentit, la pression artérielle s'abaisse.

Infiltration ganglionnaire ou sympathique

Les anesthésiques locaux sont également utilisés pour bloquer la conduction autonome sympathique motrice. On a ainsi pratiqué l'infiltration du ganglion stellaire ou de la région splanchnique (dans le cas du mégacôlon). On observe à la suite de ces injections des modifications vasculaires, bronchiques, gastro-intestinales.

Cocaïne



La cocaïne, alcaloïde de l'Erythroxyton coca, a été employée comme anesthésique local dès 1864, en chirurgie oculaire. Son emploi a beaucoup régressé mais elle reste l'anesthésique local de référence en expérimentation.

Action sur la sensibilité

La cocaïne est le type même des anesthésiques locaux. Sa solution à 5 % appliquée sur la langue donne une impression d'empâtement de la bouche avec insensibilisation d'une durée de 15 minutes s'installant en 1 minute. La cocaïne a été employée associée au phénol et au menthol (liquide de Bonain) pour anesthésier le tympan dans la paracentèse.

C'est un des anesthésiques locaux les plus puissants mais dangereux dont l'emploi en anesthésie de surface et tronculaire est abandonné. Elle diminue la conductibilité des filets nerveux par un effet de stabilisation de la membrane neuronale.

Action sur le système nerveux central

La cocaïne, administrée par voie intraveineuse ou en prise nasale, est un excitant du système nerveux central : elle désynchronise l'électroencéphalogramme par excitation de la partie mésencéphalique de la formation réticulée. Elle stimule les fonctions psychique, sensorielle, motrice, et diminue la sensation de fatigue. Elle provoque à dose toxique des hallucinations et des convulsions. Elle excite les centres bulbaire respiratoires et vasomoteurs avant de les paralyser. Elle s'oppose au recaptage de la noradrénaline par les neurones noradrénergiques du mésencéphale. Son effet psychodysléptique est recherché par les drogués soumis à une pharmacodépendance psychique.

Action sur le système nerveux autonome

La cocaïne est un sympathomimétique : elle détermine la vasoconstriction, l'hypertension, la mydriase, par libération de la noradrénaline des terminaisons nerveuses postganglionnaires et par inhibition du recaptage axonal. Elle renforce les effets de la stimulation nerveuse sympathique et des neuromédiateurs, noradrénaline et adrénaline.

Action sur l'œil

La cocaïne provoque une mydriase active par contraction des fibres du dilateur irien avec exophtalmie (regard brillant du cocaïnoman). En application locale, elle entraîne l'anesthésie de la cornée.

Action sur les vaisseaux

Par effet sympathomimétique, la cocaïne produit une vasoconstriction locale qui limite sa diffusion dans l'organisme et contribue à prolonger son action anesthésique locale.

Action sur le cœur

L'accélération cardiaque due aux propriétés sympathomimétiques est remplacée aux fortes doses par un arrêt. Un tel accident est parfois constaté après anesthésie dentaire ou rhino-pharyngée.

Action sur le muscle strié

La cocaïne facilite le fonctionnement du muscle strié, augmente l'amplitude des mouvements, améliore le travail musculaire volontaire (usage de la coca comme masticatoire dans les Andes).

Indications thérapeutiques

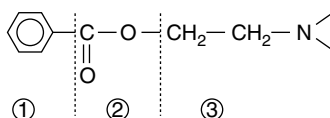
La cocaïne a été utilisée sous forme de base en solution huileuse ou de chlorhydrate en solution aqueuse (1 à 2 %). Des solutions à 10 à 20 % ont servi pour badigeonner la muqueuse rhino-pharyngée.

PRINCIPAUX ANESTHÉSQUES LOCAUX DE SYNTHÈSE

On retrouve, inspirées de la molécule de cocaïne, dans les anesthésiques locaux de synthèse 1) une partie lipophile constituée par un cycle arylique ou un hétérocycle substitué par un groupe isostère ; 2) une fonction ester ou un groupement isostère CONH, NHCO, NHCONH, —CO—, —O— ; 3) une partie hydrophile constituée d'un radical aminoalcoyle substitué ou isostère.

150 Anesthésiques locaux

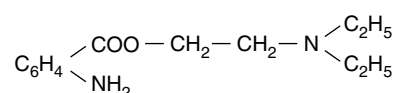
L'hydrophilie et la lipophilie de la molécule sont équilibrées sauf pour le butoforme ou paraminobenzoate de butyle.



De nombreux anesthésiques locaux ont été synthétisés. Peu demeurent encore en usage : ainsi de l'amyléine (Stovaine), benzoate d'aminoalcool, synthétisée en France par Fourneau en 1904, qui fut le premier anesthésique local de synthèse.

D'autres, récents, ne sont pas exploités en France (mépivacaïne).

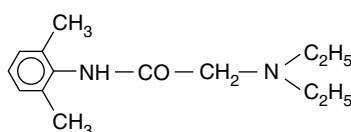
Procaïne



La procaïne, ou para-aminobenzoate de diéthylaminoéthanol, fut synthétisée en Allemagne en 1905. Elle est quatre fois moins anesthésique que la cocaïne, trois fois moins toxique.

Par effet de stabilisation de la membrane cellulaire, elle diminue la conduction cardiaque et prolonge la période réfractaire cardiaque (action antifibrillante). La procaïne est vasodilatatrice. C'est pourquoi elle est accompagnée d'adrénaline dans les préparations pharmaceutiques (solution à 1 % de procaïne, à 0,004 % d'adrénaline). La procaïne est allergisante et antisulfamide par sa fonction aminée en position para. La procaïne est rapidement hydrolysée par des estérases hépatiques en acide et aminoalcool correspondants, ce qui explique la brièveté de son action.

Lidocaïne. Xylocaïne



Amide de la diméthylaniline et de l'acide diéthylaminoacétique, la lidocaïne est un bon anesthésique de surface et de conduction, à action rapide et durable, mais elle possède des propriétés anticholinergiques et ganglioplégiques. Elle provoque de la bradycardie et de l'hypotension. Elle est utilisée en solution de 0,5 à 5 % associée à un vasoconstricteur (adrénaline ou naphazoline) lors d'examens endoscopiques de l'œsophage, de l'estomac, des bronches, de la

vessie. En rachianesthésie, la solution anesthésique est rendue hyperbare à l'aide de glucose. Elle est portée sur la liste de l'OMS.

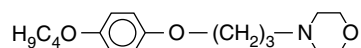
D'autres dérivés de la lidocaïne sont utilisés. La **prilocaine** est associée à la lidocaïne sous forme d'eutectique lipophile EMLA qui traverse la peau et permet des ponctions veineuses indolores chez l'enfant.

La lidocaïne est lentement hydrolysée dans l'organisme. Elle passerait dans le sang des nouveau-nés car on a constaté des troubles du tonus musculaire chez les enfants dont les mères avaient subi une anesthésie épidurale à la lidocaïne.

Deux anesthésiques locaux qui, comme la lidocaïne, sont des amides de la diméthylaniline, la bupivacaïne, *Marcaine*, et la mépivacaïne, sont plus actifs. La bupivacaïne est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

L'**étidocaïne**, *Duranest*, est utilisée en anesthésie régionale, péridurale, dans les interventions chirurgicales.

Pramocaïne. *Tronothane*



Éther dérivé de l'hydroquinone et du morpholinopropanol, la pramocaïne est un bon anesthésique de surface utilisée en solution ou en gel à 1% dans les prurits, les crevasses, les coups de soleil, en urologie, proctologie (hémorroïdes) et gynécologie (prurit vulvaire).

MÉCANISME D'ACTION DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Les anesthésiques locaux agissent en stabilisant la membrane de la cellule nerveuse par diminution de la perméabilité aux ions sodium du canal sodique rapide voltage et fréquence-dépendant. Cet effet est potentialisé par les ions calcium et magnésium. On observe également une diminution de la respiration cellulaire et de l'activité enzymatique (réduction de la synthèse d'acétylcholine).

L'intensité de l'action anesthésique dépend du pH des solutions. Un pH alcalin favorise, par recul d'ionisation, la pénétration de la forme non ionisée de la molécule d'anesthésique local à travers les couches de myéline ou la membrane neuronale. Certains acides organiques lipophiles, salifiant la molécule d'anesthésique local peuvent favoriser sa diffusion. Après passage à travers la membrane cellulaire, la forme non ionisée se met en équilibre avec la forme ionisée à l'intérieur de la cellule.

Les analgésiques morphiniques et les neuroleptiques potentialisent les anesthésiques locaux.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS AUX ANESTHÉSQUES LOCAUX

Les anesthésiques locaux peuvent favoriser le développement microbien de plaies traitées par sulfamides et anesthésiques à fonction para-aminophényle.

Lorsque leur molécule présente une fonction paraminophényle, ils peuvent entraîner des réactions de sensibilisation allergique chez des patients ayant été au contact de produits cosmétiques (teintures capillaires) contenant des dérivés à fonction amine, ou ayant été traités par des sulfamides ou des anesthésiques phénylaminés.

Les anesthésiques locaux sont très toxiques par voie intraveineuse, mais celle-ci n'est pas employée. Les muqueuses buccopharyngée, trachéale, bronchique, urétrale et vaginale peuvent avoir un pouvoir d'absorption si élevé que l'administration locale équivaut à une administration par voie générale. On observe alors chez le patient de la pâleur, une perte de connaissance, des mouvements convulsifs de la tête et des membres, une mydriase, un pouls irrégulier. La mort survient par arrêt respiratoire.

La toxicité est d'autant plus élevée que la concentration en anesthésique local est plus grande et que l'injection est pratiquée plus rapidement. Les patients traités par les bêtabloquants et la quinidine sont encore plus sensibles aux anesthésiques locaux. Des accidents de ce type ont été constatés dans des interventions d'amygdaléctomie ou d'avulsion dentaire. L'accidenté doit être allongé, tête basse, recevoir une assistance respiratoire et de l'oxygène.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Les anesthésiques locaux sont étudiés par des méthodes qui recherchent les propriétés d'anesthésie de surface ou d'anesthésie de conduction. Les méthodes ont été soigneusement codifiées afin d'autoriser des comparaisons quantitatives.

Anesthésie de surface

– *Réflexe cornéen du lapin* (Régnier). L'attouchement de la cornée du lapin détermine la fermeture de la paupière. Ce réflexe est immédiat. Sous l'influence d'un anesthésique local, la fermeture de la paupière n'est obtenue que par répétition des attouchements : le réflexe est devenu itératif. Le principe de la méthode consiste à dénombrer les attouchements nécessaires pour entraîner la fermeture de l'œil.

On considère que l'anesthésie est totale si la paupière ne se ferme pas au bout de 100 attouchements. On dépose dans le sac palpébral d'un œil une solution titrée d'un anesthésique local de référence et dans l'autre œil une solution de substance à l'étude. On pratique 13 séries d'attouchements en 1 heure.

L'anesthésie serait immédiate, totale et continue si la somme des attouchements des 13 séries était de 1 300 attouchements. On recherche des concentrations permettant d'évaluer le seuil d'activité anesthésique locale.

On opère sur des séries de lapins et l'on croise l'essai, en intervertissant l'application des anesthésiques de référence et inconnu quelques jours après la première manipulation.

– *Réflexe de déglutition chez le lapin* (Valette). On détermine un réflexe de déglutition chez le lapin par un attouchement du voile du palais. Les anesthésiques locaux pour endoscopie trachéale et bronchique inhibent ce réflexe. On recherche la concentration minimale de solution active.

Anesthésie de conduction

– *Réflexe peaucier du cobaye* (Moukhtar, Bulbring et Wajda). La peau épilée de la région lombaire du cobaye réagit à une piqûre d'épingle par un frémissement. L'injection intradermique d'un anesthésique local au point de stimulation inhibe la contraction, le réflexe devenant itératif. On stimule à la fréquence de la piqûre chaque trois secondes et on ne dépasse pas six piqûres. On estime alors que l'anesthésie est totale. On fait la somme des stimuli. L'animal est son propre témoin car, d'un côté de la colonne vertébrale on injecte l'anesthésique inconnu, de l'autre côté la solution de référence.

– *Réflexe de la queue de la souris* (Mack et Nelson). Il s'agit là d'un test dérivé de l'essai de d'Amour et Smith utilisé pour les analgésiques. On mesure le temps de réaction de la souris dont la queue est placée sous un rayon lumineux chaud (rayon calorifique). Pour éviter la chaleur, la souris déplace sa queue. Sous l'effet de l'anesthésique local, injecté dans le derme de la queue, le temps de réaction s'allonge.

– *Réflexe oculo-palpébral du lapin* (Régnier, Pelletier). Cet essai ressemble à la méthode du réflexe cornéen de Régnier. La solution d'anesthésique local est injectée sous la peau de la paupière supérieure de l'œil. L'attouchement de la paupière ne détermine plus alors le réflexe normal de fermeture. On recherche les concentrations minimales actives par comparaison à des anesthésiques locaux de référence.

– *Préparation isolée nerf muscle de grenouille* (Quevauviller). On mesure la conduction d'un nerf dont une partie, située entre le point de stimulation électrique et le muscle, est plongée dans une solution anesthésique locale. Sous l'effet de l'anesthésique on observe l'élévation du seuil de stimulation électrique nécessaire à la contraction du muscle innervé (préparation isolée de nerf sciatique — muscle gastrocnémien de grenouille).



Médicaments psychotropes

Les médicaments psychotropes sont des médicaments du système nerveux central. Cependant, au cours du temps ils se sont individualisés en un groupe homogène, dont l'emploi a pris une grande importance dans les maladies de la civilisation qui affectent le psychisme. On y distinguera en une première approximation des stimulants et des sédatifs. La complexité du sujet conduit à consacrer un chapitre entier aux généralités dans lequel sera expliquée la classification en neuroleptiques, tranquillisants, thymoanaleptiques, nooanaleptiques, psychodysleptiques, etc.

En règle générale, la thérapeutique par les médicaments psychotropes est de longue durée. Elle entraînera des effets secondaires retardés qui, parfois, témoigneront de la modification des équilibres endocriniens et nerveux par l'augmentation (*up-regulation*) ou la diminution (*down-regulation*) du nombre de récepteurs, de leur affinité, de leur sensibilité.

Les récepteurs concernés sont probablement ceux qui se lient aux neuromédiateurs dans un fonctionnement normal et qui acceptent des agonistes ou des antagonistes lors de fonctionnements perturbés.

INTRODUCTION

Les médicaments psychotropes sont des substances qui agissent sur le psychisme des individus. Ils possèdent des propriétés sédatives ou stimulantes et laissent le sujet parfaitement conscient. Ils amènent l'apaisement et atténuent certaines altérations du comportement et de l'affectivité.

Sont justiciables de ces produits les états dépressifs psychotiques, les états d'excitation, d'hyperesthésie, d'anxiété, de déséquilibre émotionnel, de troubles du comportement et de l'affectivité.

La découverte de la chlorpromazine en 1953 et son application en clinique psychiatrique par Delay et Deniker sont à l'origine de l'intense développement de la psychopharmacologie. À l'origine, les effets sédatifs de la chlorpromazine ont été employés dans les états de psychose avec agitation et hyperactivité neuromusculaire. Ultérieurement, l'amélioration de l'état psychique des tuberculeux, à la suite de prises d'isoniazide, a conduit à rechercher des substances qui, comme cette dernière, inhibitrices de la mono-aminooxydase, amélioreraient les syndromes dépressifs. La recherche d'analogues structuraux de la chlorpromazine a mené à la découverte de l'imipramine, d'abord considérée comme sédatif, mais reconnue psychostimulante par Kuhn en 1957. L'imipramine est le type des amines tricycliques thymoanaleptiques, utilisées dans les dépressions endogènes, mélancoliques, préséniles. Depuis quelques années le lithium, sous forme de carbonate, acquiert sa place dans la prévention et le traitement des psychoses maniaco-dépressives alors qu'il avait été proposé dès 1949 par Cade en Australie.

ALTÉRATIONS PSYCHIQUES

Les altérations psychiques sont classées en névroses, psychoses et arriération mentale.

Les *névroses* sont des troubles de la personnalité qui entravent peu le comportement social des malades. Ceux-ci se rendent compte de leur état. Les névroses sont des maladies psychiques mineures parmi lesquelles on distingue l'anxiété, les obsessions, l'hystérie, les phobies. L'anxiété est un état d'angoisse pouvant aller de l'inquiétude à la panique avec sensation pénible de constriction épigastrique et laryngée (gorge serrée). Les obsessions sont des images ou des idées qui s'imposent de façon répétée et incoercible et tendent à accaparer tout le champ de la conscience. L'hystérie est caractérisée par des troubles psychosomatiques qui se produisent par suggestion ou auto-suggestion et qui peuvent disparaître par la persuasion (psychothérapie).

Les névroses rendent le sujet irritable et nerveux. Elles conduisent à la perte d'appétit, de sommeil et amènent la perturbation du comportement sexuel.

Les *psychoses* sont des états pathologiques caractérisés par la perte de l'autocritique du malade. Celui-ci est étranger à lui-même, aliéné. Sa responsabilité est réduite ou nulle. On distingue les schizophrénies, les psychoses maniaques-dépressives, les psychoses paranoïaques ; la schizophrénie ou démence précoce est une maladie grave qui atteint l'adolescent ou le jeune adulte. La personnalité du malade est dissociée du monde extérieur, sans contact avec la réalité. Dans certains cas ces troubles s'accompagnent de passivité, d'absence d'intérêt à l'égard du monde extérieur (repli autistique), de catatonie (syndrome déficitaire). Le malade reste figé dans la même attitude. Les neuroleptiques incisifs lèvent l'inhibition, le repli autistique. Parfois le malade est agité, délirant (syndrome productif). Dans la psychose maniaque-dépressive, l'émotivité et le contrôle psychomoteur sont perturbés. On observe une succession de joie délirante et de dépression profonde. Les malades ne peuvent dominer leur émotion. La joie s'accompagne d'hallucinations. La dépression est mélancolique avec anxiété, stupeur, désir de mort. Les accès surviennent pendant quelques semaines à quelques mois sans laisser de trouble ou récidivent à intervalles plus ou moins réguliers et éloignés. L'utilisation du lithium prévient les rechutes.

La psychose paranoïaque se traduit par une modification systématique de la personnalité. Elle se caractérise par une surestimation pathologique du moi, un orgueil exagéré, de la susceptibilité, de l'égoïsme, de la méfiance, de la fausseté du jugement et de l'inadaptabilité sociale. Le malade sacrifie tout à une idée délirante. Son comportement antisocial peut s'accompagner d'actes violents ou graves. Sont classés avec cette catégorie, les hallucinations chroniques, accompagnées d'idée fixe (délire de la persécution, malades imaginaires, obsédés sexuels). Ces troubles peuvent aller jusqu'à l'assassinat et le suicide. L'halopéridol est typiquement un antihallucino-gène.

L'*arriération mentale* englobe les états d'insuffisance psychique (oligophrénie). Le quotient intellectuel est de plus en plus abaissé dans l'idiotie, l'imbécillité, la débilité. On distingue encore les atteintes psychiques par lésions encéphaliques dans la sénilité mentale.

Enfin, divers états confusionnels sont rencontrés dans le *delirium tremens* des alcooliques, l'onirisme recherché par les drogués.

CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

La classification des médicaments psychotropes est fondée sur les observations de clinique psychiatrique et sur les expérimentations pharmacologiques. Elle a été proposée par Delay et Deniker.

On distingue *a*) les psycholeptiques ou médicaments qui abaissent l'activité mentale ; *b*) les psychoanaleptiques qui stimulent le psychisme ; *c*) les psychodysleptiques qui dévient l'activité mentale et donnent des hallucinations ; une quatrième catégorie a été récemment proposée par Deniker : *d*) les régulateurs du psychisme tels que les sels de lithium.

Dans les psycholeptiques se retrouvent : 1) les nooleptiques ou hypnotiques qui abaissent le niveau de vigilance et entraînent le sommeil (barbituriques); 2) les neuroleptiques qui dépriment l'humeur et créent un état d'indifférence (chlorpromazine); 3) les tranquillisants qui diminuent l'hyperactivité et l'hyperémotivité de certaines névroses (méprobamate, benzodiazépines). Les neuroleptiques peuvent être considérés comme des antipsychotiques, les tranquillisants comme des antinévrotiques.

Les psychoanaleptiques comprennent 1) les antidépresseurs qui suppriment la dépression psychique sans altérer le psychisme de l'individu normal et qui sont classés en deux catégories : les thymoanaleptiques (stimulants de l'humeur déprimée : amines tricycliques du type imipramine) et les thymérétiques (excitants de l'humeur : inhibiteurs de la mono-aminoxidase du type iproniazide); 2) les nooanaleptiques qui augmentent la vigilance (amphétamines); 3) divers psychostimulants dont l'action est légère et non spécifique (caféine).

LIEU D'ACTION DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

La neurophysiologie et la neurochimie ont permis de préciser la localisation de l'impact des drogues psychotropes par modification de l'électroencéphalogramme et des potentiels évoqués et par altération de la biosynthèse et du devenir des neuromédiateurs tels que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, le gaba, etc.

On sait ainsi que les stimulants centraux et les hallucinogènes agissent sur le cortex (fig. 16.1), les neuroleptiques sur la formation réticulée mésencéphalique et les noyaux gris centraux, les tranquillisants et les thymoanaleptiques sur le lobe limbique (fig. 16.2), que l'hypothalamus est à l'origine des effets secondaires.

On distingue parmi les projections évoquées ci-dessus les voies noradrénergiques et les voies sérotoninergiques.

Voies noradrénergiques

- Le *faisceau dorsal* part du locus cœruleus et innerve le thalamus, l'hypothalamus dorsal, le système limbique, le néocortex, l'hippocampe.
- Le *faisceau ventral* envoie des projections vers la moelle (régulation de la pression artérielle) et vers l'hypothalamus et le noyau amygdalien.

Voies sérotoninergiques

- La *projection ascendante* part du raphé médian et innerve les ganglions de la base, le thalamus, l'hypothalamus, le striatum, le système limbique, le cortex frontal, l'hippocampe.
- La *projection descendante* part du bulbe et innerve la moelle épinière. Elle joue un rôle dans la transmission de la douleur. En effet, par stimulation des neurones enképhalinergiques, elle diminue la transmission douloureuse portée par les fibres nerveuses qui sécrètent la substance P (voir p. 125).

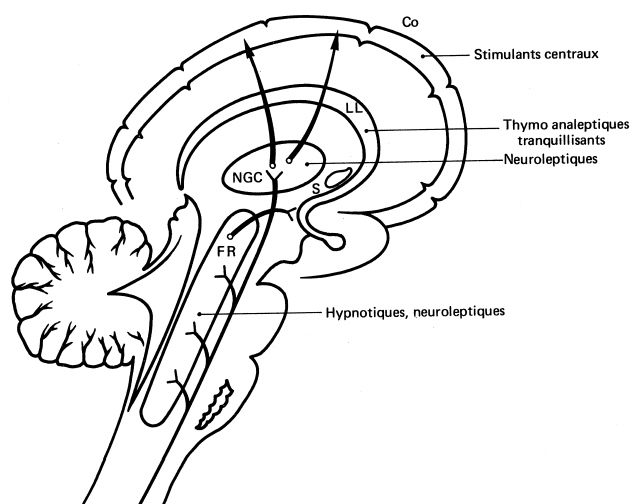


Fig. 16.1. Diagramme d'action des drogues psychotropes.

Co : cortex ; LL : lobe limbique ; FR : formation réticulée ; NGC : noyaux gris centraux ; S : septum.

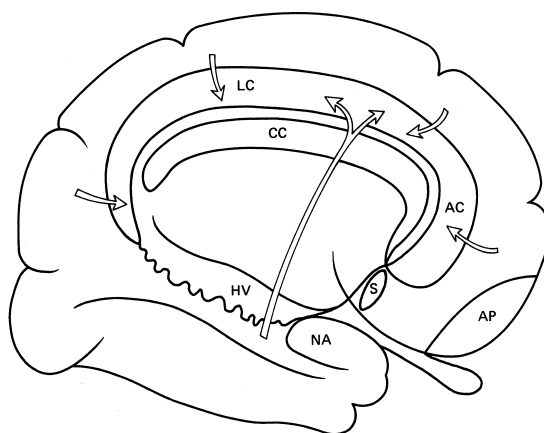


Fig. 16.2. Aires de l'émotion et relations.

Aires de l'émotion : AP : aire préfrontale ; AC : aire cingulaire antérieure ; LC : lobe cingulaire ; CC : corps calleux ; HV : hippocampe ventral ; S : septum ; NA : noyau amygdalien.

Les flèches indiquent les afférences du cortex cérébral ; frontal, pariétal, préoccipital et les afférences de l'hippocampe.

17 | NEUROLEPTIQUES

INTRODUCTION

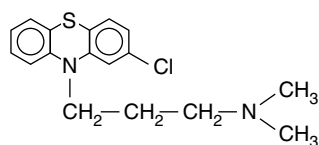
Les neuroleptiques sont des médicaments qui dépriment le psychisme. Ils sont utilisés dans les psychoses avec agitation et hyperactivité neuromusculaire. Ils conduisent à un état d'indifférence psychomotrice et provoquent une dépression du système neurovégétatif avec hypotension et hypothermie. Leur usage prolongé produit des effets diencephaliques et extrapyramidaux secondaires. On trouve dans ce groupe la chlorpromazine et autres dérivés de la phénothiazine et du thioxanthène, les butyrophénones, la réserpine et autres alcaloïdes du *Rauwolfia*, rescinnamine et désépidine. On a proposé de distinguer les neuroleptiques «sédatifs» (chlorpromazine et dérivés pipéridinés) et les neuroleptiques «incisifs» ou «désinhibiteurs» (halopéridol et phénothiazines pipérazinés).

Les neuroleptiques sont souvent appelés «antipsychotiques». Certains auteurs leur reconnaîtraient trois pôles d'activité : un pôle sédatif par action adrénolytique, un pôle antihallucinoïre par action dopaminolytique, un pôle désinhibiteur par action dopaminergique.

DÉRIVÉS DE LA PHÉNOTHIAZINE

De nombreux dérivés de la phénothiazine ont été proposés à la suite de la chlorpromazine. Ils modulent l'action de la chlorpromazine sans s'en écarter de façon importante.

Chlorpromazine. *Largactil*



La chlorpromazine est le premier neuroleptique. Elle a permis d'individualiser cette classe de médicaments dont elle demeure le chef de file.

Action sur le système nerveux central

La chlorpromazine déprime le SNC, et entraîne une inhibition psychomotrice, une perte de l'initiative, un ralentissement du cours de la pensée, l'allongement du temps de réaction, la neutralité émotionnelle et l'indifférence affective. Les mouvements sont ralentis, l'attitude et la mimique figées. Elle

induit de la catalepsie (conservation des attitudes imposées) et une diminution du tonus musculaire. Elle provoque la fermeture des paupières ou blépharoptose (ou ptosis).

D'un point de vue électrophysiologique, sous son influence on observe une dépression des potentiels évoqués par stimulation sensorielle dans la substance réticulée, une synchronisation corticale chez le chat à encéphale isolé (section cervicale de la moelle) mais non chez le chat à cerveau isolé (section intercolliculaire, entre les tubercules quadrijumeaux et au-dessus du pont de Varole), une abolition de la réaction d'arrêt consécutive à la stimulation chimique de la substance réticulée (par amphétamine, éserine, nicotine, mescaline ou lysergamide).

La chlorpromazine, quoique sédatrice, n'est pas à proprement parler hypnotique puisqu'une stimulation extérieure entraîne une réaction. Elle efface néanmoins les réflexes conditionnés et les comportements acquis. Elle diminue l'agressivité des rats « tueurs » dont le septum a été détruit, des rats tueurs interspécifiques, des souris mâles isolées.

La chlorpromazine est hypothermisante.

Elle potentialise l'action hypnotique des barbituriques et des anesthésiques généraux, l'action analgésique de la morphine et des salicylés, l'action anesthésique locale de la procaine, l'action paralysante des curares.

Elle ne modifie pas ou accroît les convulsions à la strychnine, au pentétrazol ou dues à l'électrochoc.

Elle s'oppose aux effets excitants centraux de l'amphétamine, de la cocaïne, de la caféine, du nicéthamide et empêche les vomissements provoqués par l'apomorphine (effet dopaminergique de l'apomorphine sur le « trigger-zone » chimiosensible de l'area postrema).

Action sur le système nerveux autonome

La chlorpromazine diminue les réactions émotionnelles neurovégétatives par une action sympatholytique et une action parasympholytique. Par la première, elle bloque les effets hypertenseurs de l'adrénaline en les inversant, elle diminue les effets de la noradrénaline et de la stimulation des chaînes sympathiques. Par la seconde, elle inhibe faiblement la salivation et la sécrétion gastrique.

Autres actions

La chlorpromazine possède des propriétés antihistaminiques H_1 et elle antagonise la sérotonine.

Actions sur le système endocrinien

La chlorpromazine libère les gonadostimulines hypophysaires (FSH et LH), l'hormone thyroïdienne (TSH) et l'hormone corticoadrénotrope (ACTH) en agissant sur l'hypothalamus. Elle abolit ensuite les sécrétions de l'hormone folliculostimulante FSH, de l'hormone lutéotrope (LH), de TSH et de l'ACTH.

Elle provoque la sécrétion de l'hormone galactogène (prolactine) et entraîne en conséquence des galactorrhées avec gynécomastie.

Elle provoque une brève décharge de l'hormone antidiurétique (ADH) puis, à forte dose, en inhibe la synthèse et la libération.

Action sur le système cardio-vasculaire

La chlorpromazine, hypotensive, diminue la résistance vasculaire périphérique par une action directe sur la fibre lisse et par une inhibition des centres vasomoteurs. Elle dilate les vaisseaux coronariens et diminue la conductivité intracardiaque.

Action sur le système hémoïétique

La chlorpromazine en début de traitement entraîne une hypoleucocytose, suivie dans le traitement prolongé par une hyperleucocytose.

Mécanismes d'action

Au niveau de la formation réticulée du mésencéphale, la chlorpromazine inhibe les éléments activateurs et stimule les éléments inhibiteurs. En effet, le seuil de stimulation électrique de la substance réticulée est accru. On observe l'apparition d'ondes lentes irrégulières à l'électroencéphalogramme. Une stimulation sensorielle ou nociceptive intense provoque une réaction d'éveil de courte durée. Les afférences sinocarotidiennes et cardio-aortiques produisent des effets inhibiteurs.

La chlorpromazine inactiverait le système mésolimbique et le système nigrostriatal en s'opposant aux effets centraux de la noradrénaline et de la dopamine. Elle agirait également sur les mécanismes centraux cholinergiques. La chlorpromazine se fixerait sur des récepteurs dopaminergiques centraux en les bloquant, ce qui expliquerait son effet antiémétique et son effet extrapyramidal. La chlorpromazine se fixerait sur le récepteur D_2 .

Une théorie plus récente fait intervenir une augmentation des récepteurs D_2 du cortex cérébral (up-regulation) et une diminution des récepteurs D_1 (down-regulation).

Pharmacocinétique et effets latéraux

La chlorpromazine, rapidement absorbée par voie buccale, présente une demi-vie sanguine de 10 à 30 heures. Elle subit plusieurs transformations : elle est métabolisée en sulfoxyde et dérivé sulfoné, hydroxylée en position 3 et 7, déméthylée avec formation du dérivé N-monométhyle. Les dérivés hydroxylés sont glycuconjugués et excrétés par le rein. L'élimination urinaire est prédominante quoique l'on observe une élimination digestive associée à un cycle entérohépatique.

L'administration de la chlorpromazine détermine une sécheresse des muqueuses (par effet parasympatholytique), une hypotension orthostatique

(par effet sympatholytique), de la somnolence, des vertiges et des ictères par cholestase. Ont été constatées des réactions allergiques, comme une sensibilisation cutanée à la face et aux mains du personnel hospitalier.

En traitement prolongé, la chlorpromazine provoque l'apparition d'un syndrome parkinsonien soigné par le trihexyphénidyle et non par la lévodopa. Apparaissent également de la galactorrhée et de l'hyperleucocytose.

Le syndrome malin des neuroleptiques, rare, est traité par le dantrolène, myorelaxant (voir p. 111). Il serait dû à un déséquilibre du rapport noradrénaline/dopamine par déplétion en dopamine du système nerveux central. Il se manifeste par une hyperthermie, des tremblements, des troubles neurovégétatifs : sudation, hyperpnée.

Indications thérapeutiques

Considérée comme médicament essentiel par l'OMS, la chlorpromazine est utilisée comme préanesthésique associée aux analgésiques et aux anesthésiques généraux. Elle est employée en obstétrique comme analgésique et antiéclampsique. En psychiatrie son emploi s'est développé dans la schizophrénie, les manies dépressives, les états confusionnels, l'anxiété, l'angoisse. Elle est utilisée aux doses orales de 0,025 à 0,150 g/j et chez l'enfant aux doses de 1 à 2 mg par kg de poids corporel. La dose en perfusion lente intraveineuse (chirurgie) est de 25 mg.

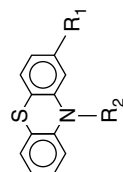
Principaux dérivés de la chlorpromazine

On a cherché à supprimer ou à exalter certaines propriétés de la chlorpromazine en modifiant sa formule. Les substitutions sur le noyau de la phénothiazine modifient les intensités mais non les activités neuroleptiques, diminuent les effets sur le système nerveux autonome. La modification de la chaîne propylène-diamine altère les propriétés psychotropes : la méthylation en 2 de la chaîne propyle exalte les propriétés sédatives, l'introduction d'un cycle pipéridine conduit à des neuroleptiques sédatifs plus puissants, alors que la présence d'un cycle pipérazine oriente vers une inhibition de l'émotivité et vers un effet antihallucinoire. Néanmoins, demeurent l'action catatonisante chez l'animal, l'activité antipsychotique, les syndromes extrapyramidaux akinétohypertoniques et dyskinétohypertoniques.

La substitution de l'azote du cycle phénothiazine par un carbone isostère à double liaison (cycle du thioxanthène) conserve les propriétés neuroleptiques.

Les dérivés de la chlorpromazine sont utilisés à dose forte et prolongée dans les états psychotiques et à dose faible dans les affections névrotiques, les dystonies neurovégétatives. Lambert a proposé de les classer en neuroleptiques sédatifs entraînant une diminution de l'agitation, de l'anxiété et en neuroleptiques incisifs déterminant une levée des inhibitions, une amélioration du repli autistique autorisant ainsi une psychothérapie. Dans le premier groupe entrent les dérivés pipéridinés de la chlorpromazine, dans le second les dérivés pipérazinés (tableaux 17.I et 17.II).

Tableau 17.I. Principaux dérivés de la chlorpromazine.



	R_1	R_2	Doses usuelles journalières (en g)
Acépromazine Lévomépromazine	COCH_3 OCH_3	$(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,025-0,2 0,025-0,2
Thioridazine	SCH_3	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,2-0,8
Pipotiazine	$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	0,01-0,02
Fluphénazine	CF_3	$(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	0,025-0,30
Perphénazine	Cl	$(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	0,005-0,05
Thiopropérazine	$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	0,005-0,05

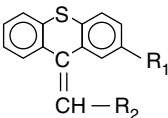
La substitution du chlore par une fonction méthylcétone conduit à l'**acépromazine**, sédatif antispasmodique, antiémétique utilisé aux doses de 0,02 à 0,2 g *per os*. La substitution par un méthoxy donne la **lévomépromazine** ou *Nozinan*, plus active que la chlorpromazine, utilisée aux doses de 0,025 à 0,20 g *per os* et intramusculaire, pour les mêmes indications.

– Parmi les dérivés pipéridinés (neuroleptiques sédatifs) citons la **pipotiazine**, ou *Piportil*, utilisée dans les psychoses aiguës ou chroniques, pour son action prolongée dans les schizophrénies à forme délirante, aux doses de 0,01 à 0,02 g/j *per os*.

– Les dérivés pipérazinés (neuroleptiques incisifs) comprennent la **perphénazine**, la **fluphénazine** ou *Moditen* qui sont peu sédatives utilisées aux doses de 0,005 à 0,05 *per os* et en IM.

Les modifications de la formule chimique peuvent porter sur le cycle.

Tableau 17.II. Neuroleptiques à noyau dérivé de la phénothiazine.

Dérivés du thioxanthène		
	R_1	R_2
Flupentixol	CF_3	$(\text{CH}_2)_2\text{--N--CH}_2\text{--CH}_2\text{OH}$

Le **flupentixol** ou *Fluanxol*, dérivé du thioxanthène, présente les mêmes substitutions que la fluphénazine (radical trifluorométhyle et chaîne pipérazinée). Le flupentixol est utilisé aux doses de 0,080 à 0,200 g/j *per os*.

NEUROLEPTIQUES RETARD

La présence dans la molécule de neuroleptiques d'une fonction alcool primaire permet son estérification par un acide gras choisi parmi l'acide œnanthique (en C 7), l'acide décanoïque (en C 10), l'acide undécylénique (en C 11), l'acide palmitique (en C 16), l'acide diméthyl-2,2 palmitique (en C 18 ramifié, tensioactif). L'ester formé est injecté par voie intramusculaire profonde sous forme d'une solution dans un mélange d'huile et d'alcool.

L'ester d'acide gras et de neuroleptique est lentement hydrolysé par les enzymes de l'organisme et le neuroleptique libéré progressivement. La posologie est strictement individuelle. Après avoir établi une posologie par voie orale pour un neuroleptique donné, on injecte la forme estérifiée à une dose variant de la moitié à la totalité de la dose orale journalière. L'intervalle entre deux doses parentérales varie de deux à quatre semaines.

On peut faire varier la dose injectée ou l'intervalle entre deux doses pour bien adapter la thérapeutique aux cas individuels. Les esters de neuroleptiques sont bien tolérés, donnent moins d'effets latéraux (manifestations extrapyramidales) et la tolérance au point d'injection est bonne.

On connaît plusieurs neuroleptiques retards :

- le palmitate de pipotiazine (*Piportil* L4) (25-200 mg IM, toutes les 4 semaines);
- l'œnanthate de fluphénazine (*Moditen action prolongée*) (25-150 mg IM toutes les 2 semaines);
- le décanoate de fluphénazine (*Modecate*) (25-150 mg IM toutes les 4 semaines);
- le décanoate de flupentixol (*Fluanxol LP*) (40-200 mg IM toutes les 2 semaines).

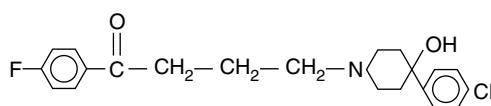
L'apparition d'effets secondaires ne peut être exclue et l'impossibilité d'interrompre le traitement complique la thérapeutique corrective. L'avantage des neuroleptiques retard réside dans la surveillance thérapeutique obligée du patient et dans l'espacement des prises de médicament.

Le décanoate de fluphénazine est porté sur la liste de l'OMS.

DÉRIVÉS DE LA BUTYROPHÉNONE

La recherche de dérivés se rapprochant de l'acide gamma-aminobutyrique (gaba), médiateur des processus d'inhibition, est à l'origine de la découverte de toute une série de neuroleptiques dérivés de la butyrophénone dont le chef de file est l'halopéridol, antagoniste spécifique des récepteurs dopaminergiques D2.

Halopéridol. *Haldol*

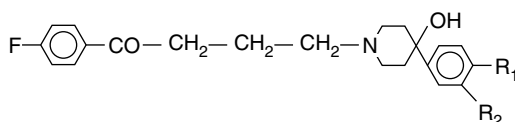


Considéré comme médicament essentiel par l'OMS, l'halopéridol, synthétisé par Janssen en 1958, est une fluorophénylpipéridinobutyrophénone. Antihallucinatoire, il appartiendrait à la classe des neuroleptiques incisifs. Il déprime les réflexes spontanés et conditionnés de l'animal, potentialise l'action des barbituriques, provoque l'hypothermie. Il a peu d'effets sur le système nerveux autonome et sur le système cardiorespiratoire. Il est utilisé dans le traitement de la manie, des délires, des états schizophréniques, des hallucinations, aux doses de 0,005 à 0,010 g/j *per os* au début puis 0,001 à 0,003 g, par jour, en cure d'entretien. Il est déconseillé dans les mélancolies. La décanoate d'halopéridol (*Haldol Decanoas*) a été introduit récemment comme neuroleptique retard administré par voie IM toutes les 4 semaines.

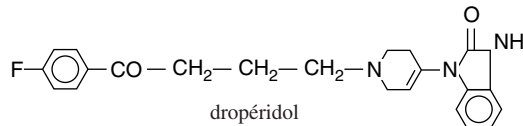
Les effets secondaires de l'halopéridol consistent en leucopénies, crises excito-motrices et état akinétique hypertonique : contractions, tremblements, crises oculogyres, trismus, protraction de la langue, syndrome extrapyramidal. La cure prolongée d'halopéridol entraîne de la galactorrhée.

Les dérivés de l'halopéridol sont le **triflupéridol**, plus actif que l'halopéridol, utilisé aux doses de 0,005 à 0,006 g, le **dropéridol** (*Droleptan*), utilisé aux doses de 0,05 à 0,15 g/j *per os* (voir tableau 17.III).

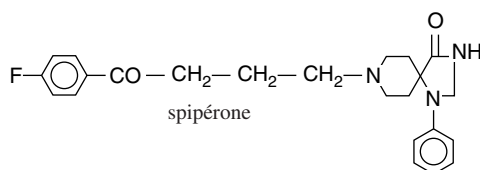
Tableau 17.III. Dérivés de l'halopéridol.



	R_1	R_2	Doses usuelles journalières per os (en g)
Halopéridol	H	Cl	0,005-0,01
Tripéridol	CF ₃	H	0,005-0,006

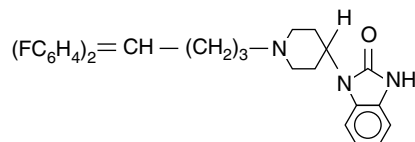


Un autre dérivé des butyrophénones également neuroleptique, la **spipérone** a trouvé une application diagnostique. Radiomarkée, elle se fixe dans le cerveau humain sur les récepteurs sérotoninergiques 5 HT₂ et sur les sites dopaminergiques. Elle est repérée par tomographie d'émission de positons du carbone 11 ou du fluor 18.



DÉRIVÉS VOISINS

Parmi les molécules proposées comme neuroleptiques, certaines ont trouvé une application thérapeutique; tel est le cas du pimozide, du fluspirilène, du sulpiride.

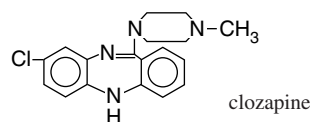
Pimozide. Orap

Dérivé de la diphenylbutylamine, le pimozide est un neuroleptique très puissant, non sédatif, antihallucinoire, antidélicrant, antagoniste spécifique des récepteurs dopaminergiques centraux. Il est utilisé aux doses 0,004 à 0,016 g/j *per os*.

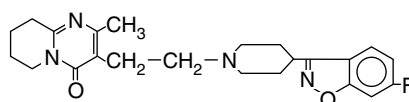
Des molécules récentes ont été proposées :

– La **clozapine**, *Leponex*, dérivée des dibenzodiazépines. Elle antagonise les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ et les récepteurs sérotoninergiques 5 HT₂. Elle est indiquée dans les schizophrénies chroniques sévères résistant aux neuroleptiques classiques, à la dose de 0,30 à 0,45 g/j *per os* en commençant progressivement par 0,025 g/j *per os*.

– La **rispéridone**, *Risperdal*, est un dérivé du benzisoxazole, antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ et des récepteurs sérotoninergiques 5 HT₂. Elle est proposée comme antipsychotique dans les schizophrénies, à la dose de 6 mg/j *per os*. Ses effets secondaires extrapyramidaux sont rares.



clozapine



rispéridone

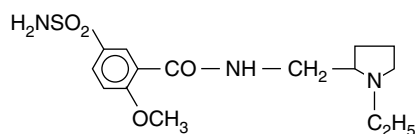
Dans la même série que la clozapine, l'**olanzapine**, *Zyprexa*, une thiénobenzodiazépine, est administrée à la dose orale journalière de 5 à 10 mg. Elle est anticholinergique et n'induit pas d'effets extrapyramidaux.

DÉRIVÉS DU BENZAMIDE**Sulpiride. Dogmatil**

Le sulpiride est un dérivé du benzamide indiqué, à dose forte (1,2-1,6 g/j) dans les psychoses aiguës, hallucinatoires des schizophrènes, à dose faible

170 Neuroleptiques

(0,1 à 0,6 g/j) dans les ulcères gastro-duodénaux, les vertiges, les migraines et les névroses. Il entraîne des galactorrhées et des aménorrhées.



La série des benzamides s'est enrichie de plusieurs dérivés :

- le **sultopride** (*Barnetil*), neuroleptique sédatif et incisif aux doses orales journalières de 0,40 à 1,20 g ; il peut entraîner des torsades de pointe ;
- le **tiapride** (*Tiapridal*), utilisé dans l'éthylisme aigu et chronique, les tremblements séniles et choréiformes et les algies sensibles aux neuroleptiques aux doses orales quotidiennes de 0,2 à 0,4 g ;
- le **métoclopramide** (*Primpéran*), antiémétique dans les nausées, vomissements, troubles digestifs (0,015 à 0,03 g/j *per os*).

Les benzamides sont considérés comme des antagonistes dopaminergiques centraux agissant par liaison sur un type particulier de récepteur dopaminergique (récepteur D₂).

Les benzamides récents sont : l'**amisulpride**, *Solian*, dérivé aminé du sultopride, préconisé dans les schizophrénies déficitaires aux doses de 0,05 à 0,25 g/j *per os* ; le **cisapride**, *Prepulsid*, indiqué dans les reflux œsophagien (voir p. 8). On lui trouve des propriétés agonistes sérotoninergiques 5 HT₄ (voir p. 209).

RÉSERPINE ET DÉRIVÉS

Du *Rauwolfia serpentina* (Apocynacée) ont été isolés une vingtaine d'alcaloïdes doués, pour la plupart, d'une action sédatrice nette. Ils sont proches par leur formule d'alcaloïdes sympatholytiques tels que l'yohimbine. La réserpine n'est plus employée pour ses propriétés psychotropes mais demeure un réactif pharmacologique très usité en expérimentation.

Action sur le système nerveux central

La réserpine est sédatrice et hypnotique sans action analgésique ni anesthésique. Les effets sont proches de ceux de la chlorpromazine mais plus prolongés et ne s'installent qu'après un certain temps de latence. La réserpine diminue l'agressivité, provoque la ptose palpébrale, abaisse la température corporelle. Elle accroît la durée du sommeil paradoxal. Elle augmente le tonus musculaire par action sur les motoneurones alpha, mais elle déprime les motoneurones gamma.

Elle potentialise l'action hypnotique des barbituriques et des anesthésiques locaux ainsi que l'action convulsivante de la strychnine, du pentétrazol et de l'électrochoc.

Elle diminue les effets de la cocaïne, de la caféine et de l'amphétamine.

Action sur le système nerveux autonome

La réserpine diminue le tonus sympathique sans être elle-même sympatholytique ni ganglioplégique. En conséquence elle entraîne une stimulation parasympathique avec hypotension, bradycardie, salivation, congestion des muqueuses, sudation.

Elle déplete l'organisme en catécholamines et sérotonine, exalte les effets de la noradrénaline et de l'adrénaline mais abolit l'action des amines sympathomimétiques indirectes : tyramine, éphédrine, amphétamine.

Action sur le système endocrinien

La réserpine met au repos le système hypothalamo-hypophysaire après avoir provoqué la sécrétion d'ACTH, FSH et LH. Elle favorise l'excrétion de prolactine entraînant de la galactorrhée.

Action sur le système cardio-vasculaire

La réserpine ralentit le cœur et abaisse la pression artérielle. Cette action progressive et prolongée est imputée à une déplétion en catécholamines et sérotonine au niveau central et périphérique et en adrénaline dans la médullosurrénale.

Action sur le tube digestif

La réserpine provoque de l'hyperchlorhydrie gastrique entraînant l'apparition d'ulcères sur la muqueuse gastrique. Elle détermine d'abondantes diarrhées.

Mécanismes d'action

La réserpine induit la déplétion en catécholamines de l'organisme parce qu'elle s'oppose au recaptage de la noradrénaline par les granules synaptiques. Cette déplétion est responsable de la bradycardie et de l'hypotension. La réserpine entraîne également la déplétion en sérotonine accroissant ainsi le taux de sérotonine libre dans le cerveau et installant le sommeil. De plus, elle diminue l'activité de la formation réticulée mésodiencephalique et du système médiethalamique de détente et elle détermine l'apparition de convulsions dans le rhinencéphale et en particulier dans l'amygdale.

Pharmacocinétique et effets latéraux

La réserpine est facilement absorbée par le tube digestif, hydrolysée et rapidement éliminée, mais son action se prolonge alors même qu'elle a disparu du sang. Elle présente de nombreux effets latéraux qui ont conduit à son abandon en tant que médicament psychotrope : vertiges, nausées, vomissements, hyperchlorhydrie gastrique, anorexie, diarrhée, rhinite, somnolence, syndrome extrapyramidal, gynécomastie, tendance au suicide.

Indications et posologie

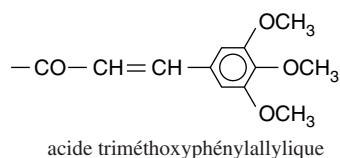
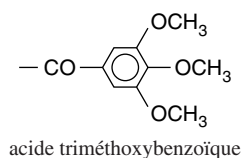
Inscrite sur la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS, la réserpine est utilisée dans l'hypernervosité de l'hypertendu, dans l'anxiété, dans les troubles prémenstruels sous forme de mélange d'alcaloïdes totaux du *Rauwolfia* et associée aux diurétiques thiazidiques du type chlorothiazide aux doses orales de 0,1 à 0,3 mg/j.

La réserpine est contre-indiquée dans l'anesthésie générale et la médication par les inhibiteurs de la mono-aminoxydase.

La **rescinnamine** présente les mêmes propriétés que la réserpine, mais elle est moins sédatrice et utilisée aux doses de 0,001-0,002 g/j *per os*, la **déséripidine** est peu utilisée, quant à la **méthoserpidine** elle est antihypertensive non sédatrice (tableau 17.IV).

Tableau 17.IV. Réserpine et dérivés.

	R_1	R_2	R_3
Réserpine	H	OCH ₃	acide triméthoxybenzoïque
Rescinnamine	H	OCH ₃	acide triméthoxyphénylallylique
Déséripidine	H	H	acide triméthoxybenzoïque
Méthoserpidine	OCH ₃	H	acide triméthoxybenzoïque

**SELS DE LITHIUM**

L'effet du lithium sur les manies et les psychoses maniaco-dépressives a été découvert par un médecin australien, Cade, en 1949, les propriétés pharmacologiques ont été étudiées entre 1957 et 1970 par un chercheur danois, Schou, avant que l'usage thérapeutique ne s'en répande durant ces dernières années.

Le carbonate de lithium ingéré à la dose de 1 g à 1,50 g permet une lithémie de 0,8 à 1,2 mEq par litre de plasma qui correspond à la dose thérapeutique. À partir de 1,6 mEq/litre apparaissent des effets indésirables : tremblements des doigts, soif, vertiges, confusion mentale, coma hyperréflexique. Le lithium est

entièrement absorbé en 6 à 8 heures avec une demi-vie plasmatique de 24 heures.

L'ion lithium inhibe au niveau central la libération de noradrénaline et augmente son recaptage. Il accroît la synthèse et le taux de renouvellement de la sérotonine. Il inhibe l'activation de l'adénylate cyclase du cerveau et modifie les concentrations en acide gamma aminobutyrique et en acide glutamique. Il semble avoir peu d'effet sur le système dopaminergique.

Le lithium est présenté sous forme de gluconate (*Neurolithium*) ou de carbonate (*Teralithe*) en France, de chlorure ou de citrate à l'étranger. Il faut lui associer une abondante ingestion d'eau pour éviter la déshydratation et surveiller la lithémie et la fonction rénale (clairance de la créatinine). Le lithium est à éviter chez les déficients rénaux, les femmes enceintes, les hypertendus traités par diurétiques (car l'hyponatrémie provoque la rétention de lithium) et chez les sujets atteints d'affections cardiaques qui ne peuvent éliminer le lithium.

La thérapeutique au lithium entraîne des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), de l'hypothyroïdie avec goitre, de l'œdème avec prise de poids.

Le lithium est l'un des médicaments essentiels de l'OMS.

Le valproate, *Dépakote*, est aussi indiqué.

ASSOCIATIONS DES NEUROLEPTIQUES

Les neuroleptiques peuvent être associés avec prudence aux autres neuroleptiques, aux tranquillisants, aux analgésiques, aux parasympholytiques, aux antiparkinsoniens. Il faut éviter l'usage de l'alcool pendant une thérapeutique aux neuroleptiques, éviter l'administration de réserpine après action d'un inhibiteur de la mono-aminoxydase. En outre, la réserpine potentialise dangereusement les anesthésiques généraux et l'électrochoc.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES NEUROLEPTIQUES

Les neuroleptiques potentialisent les effets des hypnotiques, des tranquillisants, des anesthésiques généraux, des analgésiques morphiniques, de l'alcool. Ils accroissent les effets des hypotenseurs et des antihypertenseurs.

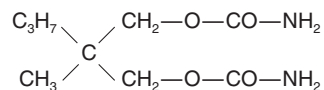
18 | ANXIOLYTIQUES

INTRODUCTION

Les anxiolytiques ou tranquillisants sont des médicaments utilisés dans les états de tension nerveuse, d'anxiété, d'insomnie. Ils sont peu actifs dans les états psychotiques et les états névrotiques graves. Leur action porte sur la substance réticulée mésencéphalique et sur les neurones d'association de la moelle permettant la détente et diminuant la sensation de fatigue par une composante myorelaxante. Les anxiolytiques sont peu actifs sur le système nerveux autonome. Sont groupés dans cette série des carbamates, des dérivés du benzhydrol et des dérivés de la benzodiazépine qui, déprimant les activités du rhinencéphale et du système limbique, diminuent l'agressivité et sont anticonvulsivants.

CARBAMATES

Méprobamate. *Équanil*



Le méprobamate ou dicarbamate de méthylpropylpropanediol se rapproche d'un autre dérivé du propanediol, myorelaxant, la méphènesine ou crésoxypropanediol.

Action sur le système nerveux central

Le méprobamate régularise le sommeil, par un effet sédatif. Il paralyse progressivement sans entraîner d'inquiétude ni d'excitation. Il inhibe les circuits polysynaptiques des centres corticaux, thalamiques et hypothalamiques et réduit les postdécharges rhinencéphaliques. Il diminue l'anxiété. Il potentialise les barbituriques et antagonise les effets convulsivants de la strychnine, du pentétrazol et de l'électrochoc.

Action myorelaxante

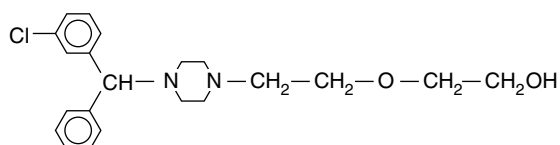
Le méprobamate interrompt les circuits polysynaptiques de la moelle. Il n'agit pas sur la plaque motrice, ne bloque pas la conduction du nerf moteur mais présente une action directe sur le muscle.

Effets secondaires

Le méprobamate est moins toxique que les barbituriques ; au début du traitement il entraîne de la somnolence ; à dose forte, il détermine un état ébrié, des vertiges et parfois des hémorragies des vaisseaux capillaires sous-cutanés. Il peut conduire à une pharmacodépendance d'ordre psychique.

Indications thérapeutiques et posologie

Le méprobamate est utilisé dans les états d'anxiété modérée, dans les spasmes et les contractures aux doses journalières orales de 0,40 à 0,80 g. Il entre en association dans de nombreuses spécialités : *Mépronizine*, etc.

DÉRIVÉS DU BENZHYDROL**Hydroxyzine. Atarax**

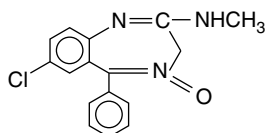
L'hydroxyzine est à rapprocher par sa formule d'un antihistaminique, la diphenhydramine et d'un spasmolytique parasympatholytique, l'adiphenine. Elle provoque la détente sans effet hypnotique ni curarisant. Elle est tranquillisante dans les états de tension nerveuse, d'hyperémotivité, d'inhibition. Elle est utilisée dans les dystonies neurovégétatives, en cardiologie et en gastro-entérologie pour ses propriétés antihistaminique, antispasmodique, hypotensive, aux doses de 0,075 à 0,1 g/j. Elle ne présente pas d'effet secondaire sauf parfois une légère somnolence. Par ailleurs, elle s'est révélée expérimentalement anesthésique locale.

DÉRIVÉS DE LA BENZODIAZÉPINE

Les dérivés de la benzodiazépine-1,4 ou 1,5 dépriment les activités du rhinencéphale et de l'hypothalamus et ainsi diminuent l'activité spontanée et l'agressivité. Ils présentent également des propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes. Ils sont utilisés comme anxiolytiques. Nous prendrons comme type le chlordiazépoxide.

Chlordiazépoxide

Le chlordiazépoxide est le N-oxyde de la chlorométhylaminophénylbenzodiazépine. Il a été synthétisé en 1955 aux États-Unis.



Effet sur l'anxiété

Le chlordiazépoxide diminue l'agressivité interspécifique et l'agressivité expérimentale du rat à septum détruit, de la souris mâle isolée. Il diminue l'excitabilité de l'hypothalamus et du système limbique et, chez l'homme, se montre un bon anxiolytique en diminuant l'anxiété, l'obsession, l'agitation, la dépression et la tension mentale.

Effet sur le système nerveux central

Le chlordiazépoxide améliore à dose faible les performances des réflexes conditionnés mais les déprime à dose forte. Il diminue la durée du sommeil paradoxal et l'intensité de la réaction d'arrêt provoquée par la stimulation de l'hypothalamus ou de l'amygdale. On observe dans le néocortex, l'hippocampe et le noyau amygdalien, l'apparition d'ondes lentes et de haut voltage.

Autres actions

Le chlordiazépoxide atténue certains troubles digestifs et diminue les contractions musculaires. Il est sédatif dans le rhumatisme et l'intoxication alcoolique. Il est décontracturant de la fibre lisse.

Mécanisme d'action

Le chlordiazépoxide se fixe sur les récepteurs des benzodiazépines qui se trouvent dans le cortex, l'hippocampe, le striatum, l'hypothalamus et le bulbe. Il augmente l'affinité des récepteurs du gaba pour la gaba. Il facilite la transmission gaba-ergique et augmente le taux de gaba dans le cerveau.

On observe une diminution de l'activité des neurones noradrénergiques du locus niger et une diminution de la vitesse de renouvellement de la noradrénaline.

La stimulation du récepteur gaba-A détermine une hyperpolarisation de la cellule par ouverture du canal chlorure (entrée des ions chlorures dans la cellule).

Pharmacocinétique et effets latéraux

Le chlordiazépoxide comme les autres benzodiazépines est bien absorbé par le tube digestif. Sa demi-vie sanguine est de 25 heures. Il se lie aux protéines musculaires et aux protéines plasmatiques. Il est trouvé dans tous les tissus et

en particulier dans la substance grise nerveuse et dans le foie où il est métabolisé tout en provoquant une induction enzymatique. Le métabolisme complexe conduit au 4-hydroxyoxazépam avec plusieurs métabolites intermédiaires de demi-vie différente mais néanmoins anxiolytiques. On observe successivement ou simultanément une N-déalkylation, une oxydation conduisant à un alcool secondaire, une désamination et une oxydation conduisant à une cétone, une hydroxylation en para du radical phényle, une réduction du N-oxyde. L'excrétion est urinaire sous forme native ou sous forme de métabolites

Le chlórdiazépoxide présente peu d'effets latéraux : somnolence ; constipation, céphalées, crampes musculaires. Parfois il apparaît une hyperleucocytose avec éosinophilie et mononucléose.

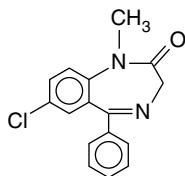
En cas de surdosage, il survient un coma accompagné d'une apnée.

Indications thérapeutiques et posologie

Le chlórdiazépoxide est indiqué dans les états d'anxiété aux doses de 0,010 à 0,020 g/j *per os*.

Dans les états d'anxiété avec troubles digestifs, il est associé à un spasmolytique neurotrope, le clidinium (*Librax*).

Diazépam. Valium



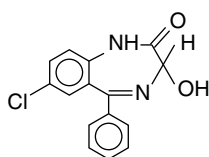
Le diazépam est plus actif que le chlórdiazépoxide. Il tempère les états de tension émotionnelle et psychique, diminue l'agressivité. Il est myorelaxant ; il abaisse la pression artérielle et ralentit le rythme cardiaque par inhibition des centres vasomoteurs. Il se lie à plus de 90 % aux protéines, provoque l'induction enzymatique et s'élimine avec une période biologique de 20 à 42 heures. Il est utilisé dans les états d'anxiété, d'agitation, les troubles du caractère et du comportement, les accidents de l'alcoolisme et le mal épileptique aux doses orales journalières de 0,006 à 0,010 g (inscrit sur la liste de l'OMS).

Le **bromazépam**, *Lexomil*, est proche du diazépam, bromé et non chloré, aux mêmes indications sauf l'épilepsie, à la dose de 6 mg/j *per os*. La demi-vie de 20 heures est plus brève que celle du diazépam. Les métabolites glycoconjugués sont excrétés dans l'urine.

Deux dérivés ont été récemment proposés, le **prazépam** (*Lysanxia*) dans la formule duquel le méthyle est remplacé par un reste cyclopropyle et le

tétrazépam, *Myolastan*, chez qui la substitution porte sur le phényle en 5 remplacé par un cyclohexényle. Le tétrazépam est utilisé comme myorelaxant.

Oxazépam. *Séresta*

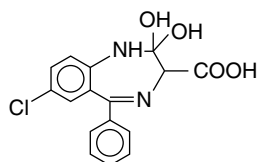


L'oxazépam moins actif que le diazépam est utilisé pour les mêmes indications aux doses de 0,03 à 0,06 g/j *per os*. Il est le produit du métabolisme de plusieurs dérivés de la benzodiazépine : chlórdiazépoxyde, diazépam, méda-zépam, chlorazépate. Il s'élimine rapidement, avec une période biologique de 15 à 18 heures.

Le **lorazépam** ou *Témesta*, présente un atome de chlore supplémentaire par rapport à l'oxazépam. Il est beaucoup plus actif surtout contre les convulsions. Anxiolytique aux mêmes indications, il est utilisé aux doses de 0,001 à 0,003 g/j *per os*.

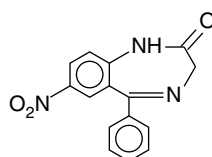
Le **lormétazépam**, *Noctamide*, appartient à la même série chimique que l'oxazépam : il est préconisé comme hypnotique aux doses de 1 à 2 mg *per os* au coucher (voir p. 88).

Clorazépate de potassium. *Tranxène*



Anxiolytique non hypnogène, le tranxène est utilisé dans les états dépressifs réactionnels et l'éthylisme aux doses orales journalières de 0,01 à 0,02 g et dans le delirium tremens et les névroses obsessionnelles aux doses de 0,02 à 0,20 g en injection intraveineuse ou intramusculaire.

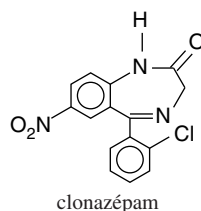
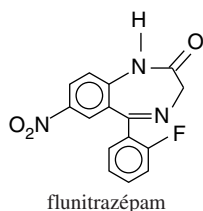
Nitrazépam. *Mogadon*



Premier dérivé nitré de la série des benzodiazépines, le nitrazépam est un hypnotique qui ne semble pas modifier le sommeil paradoxal, ce qui rend le patient dispos au réveil. Il est absorbé rapidement *per os* (2 heures). Il est donné aux doses de 0,0025 à 0,010 g. Son usage peut conduire à une dépendance psychique.

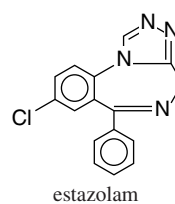
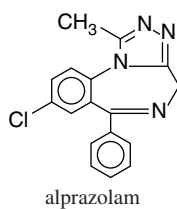
Le **flunitrazépam** est un dérivé fluoré du nitrazépam. Il est également utilisé comme hypnotique (*Rohypnol*).

Le **clonazépam**, *Rivotril*, est un dérivé du nitrazépam, chloré en ortho sur le phényle non substitué. Il est utilisé en association avec les antiépileptiques aux doses de 0,002 à 0,006 g/j *per os*. Son absorption est lente (entre 3 et 12 heures). La période biologique est comprise entre 32 et 38 heures. Il est également administré par voie intraveineuse (0,001 g) dans le mal épileptique dont il amène la sédation.



Une nouvelle série de benzodiazépines est exploitée. Il s'agit de dérivés de la triazolobenzodiazépine. Citons :

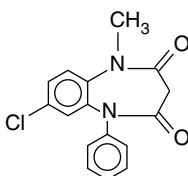
- l'**alprazolam**, *Xanax*, anxiolytique, utilisé aux doses orales quotidiennes de 0,75 mg à 2 mg ;
- l'**estazolam**, *Nuctalon*, utilisé dans les insomnies (2 mg *per os*, au coucher).



Le tableau 18.I résume les indications majeures de diverses benzodiazépines.

Tableau 18.I. Dérivés de la benzodiazépine 1-4.

<i>Anxiolytiques :</i>	
Chlordiazépoxyde	<i>Librax</i>
Diazépam	<i>Valium</i>
Prazépam	<i>Lysanxia</i>
Médazépam	
Oxazépam	<i>Séresta</i>
Clorazépate de potassium	<i>Tranxène</i>
Alprazolam	<i>Xanax</i>
<i>Anticonvulsivants :</i>	
Diazépam	<i>Valium</i> (épilepsie)
Clonazépam	<i>Rivotril</i> (épilepsie)
Lorazépam	<i>Témesta</i> (delirium tremens)
Clorazépate	<i>Tranxène</i> (delirium tremens)
<i>Hypnotiques :</i>	
Nitrazépam	<i>Mogadon</i>
Flunitrazépam	<i>Rohypnol</i>
Estazolam	<i>Nuctalon</i>
Triazolam	<i>Halcion</i>
Lormétazépam	<i>Noctamide</i>
<i>Myorelaxants :</i>	
Diazépam	<i>Valium</i>
Tétrazépam	<i>Myolastan</i>

Clobazam. URBANYL

Le clobazam est une benzodiazépine-1,5, rapidement absorbée *per os* (2 heures), fortement liée aux protéines plasmatiques (85 %) et rapidement éliminée (période biologique : 8 heures). Il est indiqué chez l'enfant et le vieillard pour son action anxiolytique rapide et durable. Il est administré aux doses de 0,01 à 0,03 g/j *per os*.

Effets latéraux des benzodiazépines

Quoique de marge thérapeutique très étendue, les dérivés de la benzodiazépine doivent être utilisés avec prudence chez les enfants et les vieillards et déconseillés chez les conducteurs de véhicules ou d'engins (sommolence et

suppression des réflexes conditionnés). Il faut éviter l'association synergique avec les barbituriques, les antihistaminiques et l'alcool.

La pression artérielle doit être surveillée car certains sont hypotenseurs. Leur usage prolongé peut entraîner une modification de la formule sanguine. Le surdosage accidentel ou volontaire détermine un sommeil profond ou un coma vigile. Il faut éviter leur emploi continu qui conduit à un phénomène de rebond à la cessation du traitement. Il est conseillé, au delà d'un traitement de 6 mois, de réduire progressivement les doses.

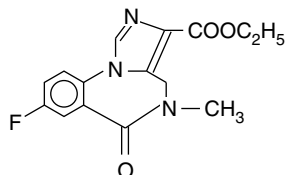
On aurait trouvé une corrélation entre l'administration des benzodiazépines pendant les trois premiers mois de la grossesse chez les femmes enceintes et la fréquence d'apparition de becs de lièvre dans leur descendance.

Les benzodiazépines sont contre-indiquées dans la myasthénie.

ANTAGONISTE DES BENZODIAZÉPINES

Flumazénil. *Anexate*

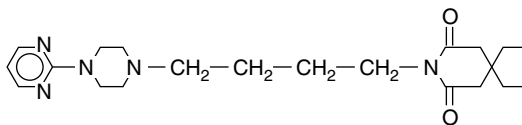
Appelé Ro 15 1788, dépourvu d'activité mais de plus haute affinité, il déplace les benzodiazépines de leurs récepteurs. Il est prescrit à la dose de 0,5 mg en perfusion IV comme antidote dans l'anesthésie générale induite par les benzodiazépines (*Narcozep, Hypnovel, Valium*).



AUTRES ANXIOLYTIQUES

La recherche de nouvelles molécules à potentialité anxiolytique se poursuit.

Parmi les autres anxiolytiques, retenons la **buspirone** (*Buspar*) qui n'est pas sans rappeler les butyrophénones dont elle partage une certaine isostérie. D'ailleurs, elle présente, comme certaines butyrophénones, une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (récepteurs 5 HT_{1A}). Elle intervient sur le système dopaminergique et sérotoninergique dans le cerveau. Elle est faiblement anticonvulsivante, mais, contrairement aux benzodiazépines, elle n'est ni hypnotique ni myorelaxante. Elle n'est pas non plus neuroleptique.



182 *Anxiolytiques*

La buspirone est agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5 HT_{1A} pré- et postsynaptiques couplés à une protéine G_i. Ces récepteurs inhibent l'adénylate cyclase cellulaire. La buspirone est antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ présynaptiques. La dose anxiolytique administrée est comprise entre 15 et 20 mg/j *per os*.

19 | ANTIDÉPRESSEURS

INTRODUCTION

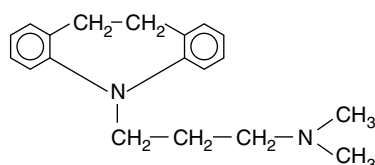
Les antidépresseurs sont des médicaments qui améliorent les psychoses dépressives, en particulier les mélancolies, mais ne présentent pas d'action importante chez les individus normaux. Ils ont apporté une grande amélioration dans la thérapeutique de psychoses justiciables naguère de l'électrochoc. On distingue les thymoanaleptiques qui stimulent l'humeur déprimée (avec comme type l'imipramine, amine-tricyclique) et les thymérétiques, stimulants de l'humeur, euphorisants (tel l'iproniazide, inhibiteur de la mono-aminoxydase).

Les antidépresseurs augmentent le taux des neuro-amines centrales, noradrénaline, dopamine, sérotonine dans la fente synaptique.

THYMOANALEPTIQUES

La recherche des analogues structuraux de la chlorpromazine a conduit à l'individualisation du groupe des amines tricycliques dont le chef de file est l'imipramine.

Imipramine. *Tofranil*



Dérivé de l'iminodibenzyle, l'imipramine avait été d'abord considérée comme un neurosédatif. La clinique, a montré qu'il s'agissait d'un stimulant plutôt que d'un dépresseur.

Action sur le système nerveux central

L'imipramine possède un spectre d'activité voisin de celui de la chlorpromazine sans catatonie ni hypothermie : elle réduit l'activité motrice spontanée et s'oppose aux réactions de fuite ou d'attaque provoquées par stimulation de l'amygdale. Elle inhibe la réaction d'arrêt induite par stimulation sensorielle ou mésentéphalique. Elle entraîne, à l'électroencéphalogramme, l'apparition d'ondes lentes de voltage élevé.

Elle prolonge la narcose barbiturique, potentialise les effets de l'amphétamine sur le système nerveux central : excitation, stéréotypie, toxicité de groupe,

autostimulation, facilitation des réflexes conditionnés. Elle accroît l'excitation et l'agressivité provoquée chez la souris par la Dopa.

Elle s'oppose aux convulsions provoquées par le pentétrazol et l'électrochoc mais non aux convulsions strychniques ou nicotiques. Elle antagonise les effets centraux de la réserpine, ptose palpébrale et hypothermie, et les effets périphériques : bradycardie, diarrhée. Administrée après réserpine, elle rend celle-ci excitante.

Anticholinergique central, l'imipramine antagonise les effets de la trémorine et de l'oxotrémorine (tremblements) et les effets de l'ésérine, de l'arécoline, de la nicotine objectivés par la réaction d'éveil à l'électroencéphalogramme. Elle est antalgique.

Les différences de l'imipramine avec la chlorpromazine portent sur l'absence de catatonie et d'hypothermie, sur l'opposition aux convulsivants et à la réserpine.

Action sur le système nerveux autonome

L'imipramine est un sympathomimétique, mais son action est complexe : elle accroît les effets de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'excitation des nerfs sympathiques mais elle s'oppose aux effets périphériques des sympathomimétiques indirects (éphédrine et amphétamine) tout en prolongeant leur effet central. À dose forte, elle se révèle sympatholytique alpha.

En traitement de longue durée, l'imipramine détermine de l'hypotension et l'absence d'éjaculation par inhibition des centres sympathiques.

L'imipramine est parasympatholytique, entraînant mydriase et atonie intestinale. Elle est également antihistaminique et légèrement analgésique.

Action sur le système cardio-vasculaire

À faible dose l'imipramine élève la pression artérielle mais à forte dose elle l'abaisse en induisant une tachycardie et une augmentation du débit cardiaque. À dose toxique, on observe une chute de la pression artérielle, une diminution du débit cardiaque, une dépression du myocarde, des troubles du rythme ; la mort survient par arrêt cardiaque.

L'imipramine agit sur la conduction cardiaque, comme antifibrillant à dose faible, mais elle détermine un bloc auriculo-ventriculaire à dose toxique.

Mécanismes d'action

Les mécanismes de l'action de l'imipramine portent sur les systèmes adrénergique, cholinergique, sérotoninergique et sur l'activité des hydroxylases hépatiques.

L'imipramine s'oppose au recaptage de la noradrénaline par les transporteurs glycoprotéiques transmembranaires, au niveau de la membrane axonale, ce qui entraîne : 1) un accroissement de noradrénaline à la jonction postsynaptique et l'exaltation des effets de la stimulation adrénergique ; 2) un

accroissement de la destruction de la noradrénaline avec apparition de normé-tadrénaline par action accrue de la catéchol-O-méthyl transférase extra-axonale; 3) au niveau central, un effet d'éveil par augmentation du taux de catécholamines cérébrales libres; 4) au niveau périphérique, une sensibilisation aux catécholamines par la déplétion de ces dernières.

Sur le système cholinergique, l'imipramine se révèle un parasympholytique central antagonisant ésérine et arécoline.

Sur le système sérotoninergique, l'imipramine inhibe le recaptage de la sérotonine dans le cerveau, surtout au niveau de l'hypothalamus. Elle augmente la teneur en sérotonine de l'amygdale.

L'imipramine empêche l'action des hydroxylases des microsomes hépatiques sur les barbituriques, l'éphédrine et l'amphétamine. De ce fait sont prolongés la narcose barbiturique, d'une part, les effets centraux des deux amines sympathiques, d'autre part.

Pharmacocinétique et effets latéraux

L'imipramine, bien absorbée *per os*, se lie aux globulines mais quitte rapidement la circulation (période biologique sanguine de quelques minutes). Elle se répartit dans le foie, le rein, le cœur, le système limbique du cerveau. Elle subit plusieurs dégradations : déméthylation qui conduit à la désipramine, métabolite actif dont la demi-vie sanguine varie de 12 à 50 heures; perte de la chaîne latérale; formation de N-oxyde; hydroxylation en 8 sur le noyau suivie de glycuconjugaison. Les métabolites sont éliminés par l'urine.

Par son action parasympholytique, l'imipramine donne de la sécheresse des muqueuses et une légère paralysie de l'accommodation. Elle détermine également des vertiges, des états ébrieux, de la boulimie avec gain de poids et des aménorrhées. Chez les malades âgés, en mauvais état cardio-vasculaire et aux antécédents éthyliques, l'imipramine peut entraîner des tremblements, de l'hyperréflexivité, des crises épileptiformes, des épisodes confuso-oniriques avec hallucinations visuelles qui expliquent les tentatives de suicide, des accidents cardiaques, avec troubles du rythme et coma. Dans l'intoxication aiguë, due à une tentative de suicide, le sujet présente un coma avec dépression respiratoire, crises convulsives, chute du débit cardiaque et bloc de la conduction auriculo-ventriculaire.

L'association accidentelle de l'imipramine avec un inhibiteur de la mono-aminoxidase donne des troubles toxiques : hypotension, hyperthermie, délires, rigidité musculaire, coma convulsif transitoire ou mortel. Il ne faut jamais utiliser l'imipramine en association avec un inhibiteur de la mono-aminoxidase. Il faut laisser un intervalle de deux semaines au moins si l'on veut remplacer un médicament inhibiteur de la mono-aminoxidase par l'imipramine.

Indications thérapeutiques

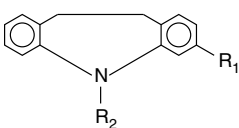
L'imipramine est administrée aux doses de 0,075-0,100 g/j pendant plusieurs jours à plusieurs mois dans les dépressions endogènes, mélancoliques, préséniles et dans les dépressions organiques et les algies rebelles.

L'association avec la lévomépromazine renforce l'action de l'imipramine et améliore les résultats. Le traitement par l'imipramine est délicat car cette substance entraîne une inversion de l'humeur, une désinhibition et une libération explosive des tendances anxieuses qui peuvent conduire au suicide. L'imipramine est contre-indiquée dans les états délirants, maniaques, hallucinatoires et chez les alcooliques, épileptiques, dans l'athérome et le glaucome aigu, congestif par fermeture de l'angle iridocornéen.

Dérivés de l'iminodibenzyle

- La **clomipramine**, *Anafranil*, est le dérivé chloré de l'imipramine. Plus active que l'imipramine, elle est utilisée aux doses orales de 0,05-0,15 g/j ou en injection intraveineuse goutte à goutte (75 mg). La surveillance médico-psychologique est de rigueur à cause des risques de suicide.
- La **trimipramine**, *Surmontil*, associe le cycle de l'imipramine à la chaîne latérale de la lévomépromazine. Elle est utilisée dans les mêmes affections que les autres amines tricycliques aux doses orales journalières de 0,06-0,10 g (tableau 19.I).

Tableau 19.I. Dérivés de l'iminodibenzyle.

		
	R_1	R_2
Clomipramine	Cl	$(\text{CH}_2)_3\text{—N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Trimipramine	H	$\text{CH}_2\text{—}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$

AUTRES DÉRIVÉS

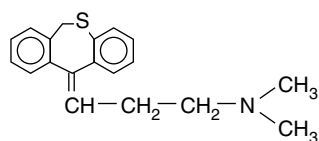
Le jeu des substitutions par des fonctions isostères, par des chaînes latérales déjà introduites dans les neuroleptiques a conduit à toute une série de dérivés antidépresseurs appelés de façon générique amines tricycliques, que l'on peut classer en deux groupes, les amines tricycliques antidépressives, imipramine, désipramine, trimipramine, clomipramine, auxquelles il faut ajouter la protriptyline et la nortriptyline et les amines tricycliques antidépressives et sédatives : opipramol, amitriptyline, doxépine, dibenzépine. De plus une amine quadricyclique a été proposée, la maprotiline (tableau 19.II).

Tableau 19.II. Doses usuelles des amines tricycliques antidépressives.

Amines non sédatives (glj per os)	
Imipramine (<i>Tofranil</i>)	0,075-0,100
Trimipramine (<i>Surmontil</i>)	0,06-0,10
Clomipramine (<i>Anafranil</i>)	0,05-0,15 et 0,075 g IV en goutte à goutte
Dosulépine (<i>Prothiaden</i>)	0,075-0,15
Amines sédatives	
Amitriptyline (<i>Laroxyl</i>)	0,075-0,150
Doxépine (<i>Quitaxon</i>)	0,010-0,300

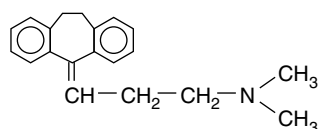
Non sédatifs

La **dosulépine**, *Prothiaden*, présente dans son cycle un atome de soufre. Elle a les mêmes indications que les produits précédents. Elle peut être employée en cures ambulatoires :



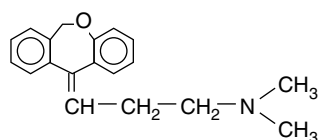
Sédatifs

Amitriptyline. *Elavil*, *Laroxyl*



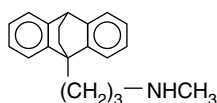
Dérivé du dibenzocycloheptadiène, l'amitriptyline est thymoanaleptique, sédatif, anxiolytique. Elle est utilisée dans les états dépressifs réactionnels, dans les mélancolies, dans l'énurésie, dans les algies rebelles. La période biologique varie de 44 à 75 heures. Elle est retenue sur la liste de l'OMS.

Doxépine. *Quitaxon*



La doxépine est une amine tricyclique, avec un oxygène intracyclique, dérivée de la dibenzoxépine, sédatrice, tranquillisante, antidépressive, utilisée dans l'anxiété, l'insomnie, et en gériatrie. La doxépine est déméthylée, N-oxydée, hydroxylée en 8 comme l'imipramine et glycuconjuguée.

Maprotiline. *Ludiomil*

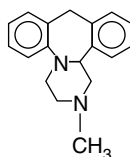


Amine quadricyclique, dérivée du dibenzo-bicyclo-octadiène, comme la benzoctamine, la maprotiline est anxiolytique. C'est un antidépresseur actif sur les troubles dépressifs de l'humeur, sur les phénomènes d'inhibition et sur l'anxiété, à la dose journalière orale de 0,15 g ou en perfusion IV lente de 0,025 à 0,15 g. La maprotiline ne doit être associée ni aux inhibiteurs de la mono-aminoxydase ni à l'alcool. Elle est contre-indiquée chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.

ANTIDÉPRESSEURS DE SECONDE GÉNÉRATION

De nombreuses recherches sont poursuivies afin de découvrir des antidépresseurs plus spécifiques, dépourvus des effets secondaires anticholinergiques de l'imipramine et de ses dérivés.

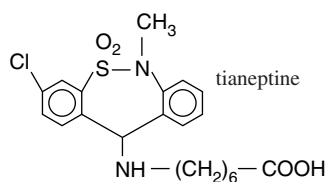
Miansérine. *Athymil*



La miansérine est une dibenzopyrazinoazépine. C'est un antidépresseur par blocage des récepteurs α_2 présynaptiques adrénergiques mais non par inhibition du recaptage. Elle possède des propriétés antisérotoninergiques par blocage des récepteurs 5 HT₂ de la sérotonine. Elle est antihistaminique H₁ et anxiolytique (comme une benzodiazépine). Elle est administrée aux doses de 0,03 à 0,06 g/j *per os*. Elle renforce les effets de l'alcool, des barbituriques et des autres déprimeurs du SNC. Elle n'a pas d'effet parasympholytique ni d'action toxicardiaque. Il ne faut pas l'associer aux IMAO. Elle peut donner de l'agranulocytose ou des leucopénies, particulièrement chez les personnes âgées.

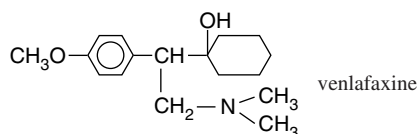
On recherche des antidépresseurs aussi actifs que les amines dites tricycliques, mais plus sélectifs, dépourvus d'action anticholinergique.

Parmi les autres antidépresseurs, on peut distinguer ceux qui agissent par un mécanisme sérotoninergique comme la **tianeptine** (*Stablon*).



Venlafaxine. *Effexor*

La venlafaxine agit par un triple mécanisme dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique, par inhibition du recaptage de ces neuroamines. Elle entraîne une internalisation rapide des récepteurs aminergiques dès la première semaine. Comme le tramadol, la venlafaxine dérive du cyclohexanol,



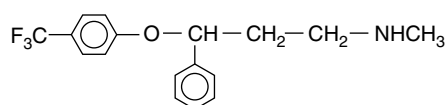
Le **milnacipran**, *Ixel*, est un inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. Le **bupropion**, *Zyban*, inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine.

ANTIDÉPRESSEURS SÉROTONINERGIQUES SÉLECTIFS

Les autorécepteurs somatodendritiques 5 HT_{1A} et les récepteurs présynaptiques 5 HT_{1D} interviennent dans la transmission sérotoninergique. L'augmentation de sérotonine dans la fente synaptique par les antidépresseurs améliore l'état de la dépression endogène par un mécanisme encore discuté.

L'inhibition du récepteur 5 HT_{1A} diminue l'activité du neurone, l'inhibition du récepteur 5 HT_{1D} augmente la libération de la sérotonine. La double inhibition augmente la teneur en sérotonine de la fente synaptique. Les bêtabloqueurs, propranolol ou pindolol, en inhibant les récepteurs 5 HT_{1A}, accélèrent l'installation de l'effet antidépresseur.

Une nouvelle série d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine par le neurone présynaptique est exploitée.

Fluoxétine. Prozac

La fluoxétine est une trifluorométhyle phénoxy, benzène propamine N-méthylée. Elle inhibe la recapture de la sérotonine sans intervenir sur les autres neuro-amines, noradrénaline, dopamine ni sur leurs récepteurs. Elle est indiquée dans les états dépressifs et les troubles obsessionnels aux doses de 20 à 60 mg/j *per os*. En cas de surdosage, on observe de la confusion mentale, de l'agitation, des tremblements, de l'hyperthermie, des diarrhées dus à un excès de sérotonine dans l'organisme.

La demi-vie de la fluoxétine est de 4 jours en moyenne. L'association avec les IMAO A et B est contre-indiquée. Le levée de l'inhibition psychique peut conduire à la tentative de suicide. Les effets secondaires sont la nervosité, l'insomnie, les tremblements, l'exaltation psychique, des manifestations d'angoisse. La désipramine a été associée à la fluoxétine pour obtenir plus rapidement un effet antidépresseur.

– La **fluvoxamine**, *Floxifral*, possède les propriétés des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine. Elle est administrée aux doses de 0,1 à 0,3 g *per os* le soir. Sa demi-vie est de 15 heures.

– La **paroxétine**, *Deroxat*, est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs, aux doses de 20 à 50 mg/j *per os*. Elle présente les mêmes effets indésirables et les mêmes contre-indications que les autres antidépresseurs de cette série.

– Le **citalopram**, *Seropram*, est préconisé à la dose de 20 mg/j *per os* et jusqu'à 60 mg. La demi-vie est de 33 heures. Ce serait le plus sélectif des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Il ne faut pas l'associer aux IMAO.

Sertraline. Zoloft

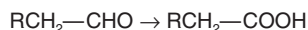
Elle appartient à cette même série. Elle est administrée aux doses orales journalières de 50 à 200 mg. La demi-vie est de 25 heures.

THYMÉRÉTIQUES

Les thymérétiques sont des stimulants de l'humeur, euphorisants, inhibiteurs de la mono-aminoxydase. La mono-aminoxydase catalyse, la désamination oxydative de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la sérotonine :

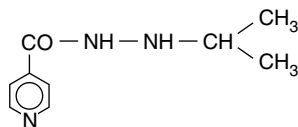


L'aldéhyde est à son tour oxydé :



Ainsi, la noradrénaline donne de l'acide dihydroxymandélique, la normétadrénaline de l'acide vanilmandélique, la sérotonine de l'acide hydroxy-5 indolacétique. La mono-aminoxydase se trouve dans le foie, les reins, la muqueuse intestinale, les poumons, les glandes endocrines, le placenta, le cerveau. L'hypothalamus est particulièrement riche en cette enzyme. L'inhibition de la mono-aminoxydase a pour effet d'élever le taux intracérébral en catécholamines et en sérotonine (entraînant un accroissement de la vigilance) et le taux circulant des amines biogènes, provoquant des variations de la pression artérielle. La mono-aminoxydase présente une activité différente à l'égard des substrats cités ci-dessus et à l'égard de ses inhibiteurs. On distingue la mono-aminoxydase A et la mono-aminoxydase B. La mono-aminoxydase A reconnaît pour substrats les neuroamines, catécholamines et sérotonine, la mono-aminoxydase B a pour substrats les phénéthylamines, la tryptamine, la tyramine, la dopamine ; elle est moins spécifique. Le type des inhibiteurs de la mono-aminoxydase est l'iproniazide. On trouve dans cette classe des hydrazides, des hydrazines et des phénylalkylamines.

Iproniazide. *Marsilid*



L'iproniazide est l'isopropylhydrazide de l'acide isonicotinique. Il a été utilisé dans le traitement de la tuberculose puis abandonné. La découverte de son effet euphorisant l'a fait employer dans les états dépressifs. Il possède de plus des propriétés antiangoreuses.

Effet sur le système nerveux central

L'iproniazide rend l'animal plus sensible aux effets éveillants de la DOPA, de l'hydroxy-5 tryptophane, et aux convulsions provoquées par la tryptamine. Il inverse les effets de la réserpine qui, de sédative et hypotensive, devient excitante et hypertensive. Il potentialise les effets des amines sympathomimétiques (amphétamine). Il prolonge la narcose barbiturique par inhibition des enzymes des microsomes hépatiques.

Effet sur le système cardio-vasculaire

L'iproniazide améliore l'irrigation coronarienne (effet antiangoreux). Il diminue le besoin du muscle cardiaque en oxygène et augmente sa résistance à

192 Antidépresseurs

l'hypoxie due à la constriction des vaisseaux coronaires. Cet effet n'est pas immédiat. Il s'installe en une semaine environ. Il a été découvert par l'observation clinique à Mexico en 1957.

L'iproniazide accroît les effets hypertenseurs de la tyramine et de la phényléthylamine par blocage compétitif de la mono-aminoxydase.

Néanmoins, l'iproniazide est antihypertenseur. Le blocage de la mono-aminoxydase empêcherait la désamination oxydative de la tyramine qui serait alors hydroxylée en octopamine. Celle-ci se comporterait en faux médiateur de la noradrénaline sur les récepteurs adrénergiques centraux gouvernant la pression artérielle.

Effet sur le métabolisme

L'effet inhibiteur de l'iproniazide sur la mono-aminoxydase entraîne l'accumulation de dopamine, de noradrénaline, de normétadrénaline, de sérotonine et la diminution du taux de leurs métabolites désaminés.

Effets toxiques et latéraux

Associé aux amines tricycliques, l'iproniazide peut provoquer un coma avec convulsions

Il a provoqué des nécroses hépatiques qui ont largement limité son emploi.

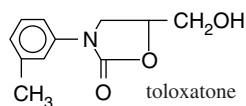
Il peut entraîner de l'hypotension ou de l'hypertension paroxystique. Les chutes de tension conduisent au collapsus ou au ramollissement cérébral. Les hypertensions sont observées lors de la prise par le patient d'une nourriture riche en fromages fermentés qui contiennent de grandes quantités de tyramine.

Indications thérapeutiques

L'iproniazide est utilisé aux doses de 0,03 à 0,15 g/j *per os* dans les états de dépression rebelle chez les opérés récents, dans l'angine de poitrine. Il faut éviter de l'associer aux analgésiques morphiniques, aux antihypertenseurs à base de réserpine et de diurétiques, aux amines vasopressives et psychotoniques, aux anesthésiques locaux, aux anesthésiques généraux, aux barbituriques, aux antidépresseurs tricycliques. Le régime des patients doit être dépourvu d'alcool et de fromages. L'iproniazide est contre-indiqué dans les affections hépatiques aiguës en évolution. Il peut être associé aux tranquillisants et aux neuroleptiques à dose modérée.

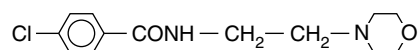
Dérivés de l'iproniazide

L'iproniazide et le nialamide ont le défaut d'une action sur les mono-aminoxydases A et B, considérée comme irréversible. La recherche d'IMAO spécifiques a conduit à l'exploitation de la **toloxatone**, inhibitrice spécifique de la mono-aminoxydase A, réversible.



La tolloxatone empêche le catabolisme des catécholamines et de la sérotonine. Elle n'interfère pas avec le métabolisme des phényléthylamines apportées par les aliments (tyramine dans le fromage). Elle est indiquée dans les états dépressifs.

Le **moclobémide**, *Moclamine*, est un nouvel antidépresseur inhibiteur spécifique et réversible de la mono-aminoxydase A.



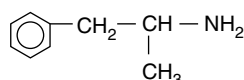
C'est un benzamide substitué : benzamide, 4 chloro-N [2 (4 morpholinyl) éthyl]. La dose orale quotidienne est comprise entre 0,3 et 0,6 g. Le moclobémide est préconisé chez le sujet âgé dans la dépression majeure.

20 | NOOANALEPTIQUES

INTRODUCTION

Les nooanaleptiques ou psychotoniques élèvent le niveau de la vigilance, accroissent l'activité intellectuelle et le tonus émotionnel, provoquent l'euphorie et combattent la fatigue. Ils sont antagonistes des barbituriques. Ils exercent des effets anorexigènes. Le type en est l'amphétamine dite « amine du réveil ».

AMPHÉTAMINE



Quoique retirée du commerce, l'amphétamine est très étudiée en pharmacodynamie. L'isomère dextrogyre est le plus actif.

Action sur le système nerveux central

L'amphétamine accroît l'activité spontanée de l'animal et entraîne des réactions de stéréotypie (lèchement des pattes chez la souris, morsures).

Elle stimule le centre respiratoire ; elle provoque la désynchronisation du tracé électroencéphalographique. Elle accroît la réaction d'arrêt et la réaction induite par stimulation de la substance réticulée.

Chez l'homme, elle diminue le besoin de sommeil mais en créant une « dette de sommeil ». Elle détermine une diminution de la sensation de fatigue, une amélioration de l'élocution, de la mémorisation, des facultés d'assimilation. Elle augmente l'activité psychique et motrice : c'est un dopant. Les drogués recherchent l'exaltation de l'activité sensorielle.

L'effet central de l'amphétamine est potentialisé par les amines tricycliques, la réserpine et les inhibiteurs de la mono-aminoxidase. Il est antagonisé par les barbituriques avec effet réciproque et par la chlorpromazine.

L'amphétamine antagonise la catalepsie et la ptose palpébrale réserpinique. Son action présente le phénomène de tachyphylaxie.

Action sur la prise de nourriture

L'amphétamine diminue la prise de nourriture et de boisson chez l'animal d'expérience et entraîne l'anorexie chez l'homme par un effet excitant sur le centre de la satiété situé dans le noyau ventromédian de l'hypothalamus et par un effet inhibiteur sur le centre de la faim localisé dans l'hypothalamus latéral.

Elle agirait également sur l'amygdale. Sur le rat rendu obèse par destruction du noyau ventromédian, l'amphétamine mobilise les réserves lipidiques sans modifier le comportement alimentaire. On a recherché des dérivés de l'amphétamine qui conserveraient uniquement les propriétés anorexiantes sans présenter les effets de stimulation centrale.

Action sur le système nerveux autonome

L'amphétamine élève le métabolisme de base et la pression artérielle, mais elle est rarement mydriatique. Ses effets sympathomimétiques sont discrets sauf sur le cœur qu'elle accélère. Elle peut entraîner des palpitations.

Actions toxiques

À dose toxique l'amphétamine provoque des convulsions. Elle présente le phénomène de groupe : sur des souris groupées la dose létale 50 est plus basse que chez des souris isolées. Ce phénomène est en relation avec l'hypothermie et la pharmacocinétique cérébrale du noanaleptique.

Chez l'homme et à dose élevée, on observe une perte de l'appétit, un amaigrissement, des palpitations, des vertiges, des insomnies, du délire, de l'hypertension et d'autres effets sympathomimétiques. L'augmentation de dose en cas d'accoutumance suscite un état d'agitation, d'agressivité avec délire et hallucinations surtout auditives.

La cessation brutale de son administration chez le drogué entraîne une crise d'abstinence : céphalées, troubles digestifs, apathie, dépression nerveuse, délire.

Mécanisme d'action

L'amphétamine exerce son action sur la formation réticulée mésentérique en déplaçant la noradrénaline et la dopamine des cellules noradrénergiques et dopaminergiques. L'action stimulante de l'amphétamine persiste après réserpine car les réserves en catécholamines ne sont pas totalement épuisées. En revanche, l'alphaméthylparatyrosine, qui inhibe la synthèse des catécholamines, supprime l'action excitante de l'amphétamine. Celle-ci n'interviendrait pas sur le système sérotoninergique au contraire d'autres anorexiantes comme la fenfluramine. L'action sur le système noradrénergique mettrait en jeu le système cholinergique.

Pharmacocinétique et effets secondaires

L'amphétamine est facilement absorbée par le tube digestif et traverse la barrière hématoencéphalique. Elle est hydroxylée en para sur le noyau phényle pour donner l'alphaméthyltyramine, faux médiateur dopaminergique. L'hydroxylation a lieu surtout dans le foie, mais également dans le cerveau. Le dérivé hydroxylé est excrété dans l'urine sous forme de composé glycuconjugué. En cas d'intoxication, l'élimination urinaire est hâtée par administration de chlorure d'ammonium qui acidifie l'urine.

L'usage de l'amphétamine entraîne de l'insomnie, de la tachycardie, des troubles psychiques à caractère paranoïde pouvant aller jusqu'aux hallucinations. En cas de surdosage apparaissent lipothymie, syncope et collapsus.

L'amphétamine n'a plus d'emploi thérapeutique mais son usage (2 à 10 mg) se poursuit chez les drogués. Elle aggrave l'état des épileptiques, des hyperthyroïdiens, des hypertendus, des spasmophiles et des coronariens. Son usage est dangereux dans la grossesse.

SUBSTANCES ANOREXIGÈNES

Les anorexigènes agissent sur les centres hypothalamiques de la faim et de la satiété pour diminuer la prise de nourriture tout en conservant l'appétit au début du repas. Ils stimulent le catabolisme des triglycérides par un effet inhibiteur sur la phosphodiesterase ce qui détermine une augmentation de l'AMP cyclique. Les graisses de réserve sont mobilisées.

La plupart des anorexigènes augmentent le temps de veille et diminuent la durée du sommeil lent et du sommeil paradoxal.

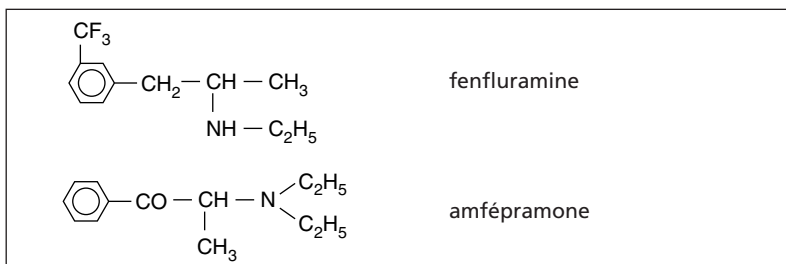
Plusieurs dérivés de l'amphétamine anorexigènes ont été proposés puis retirés du marché français. Les anorexigènes ne doivent pas être associés aux inhibiteurs de la mono-aminoxydase.

La prise des médicaments anorexigènes est associée à une composante psychique non négligeable et à l'arrêt du traitement survient chez le patient une phase dépressive.

La **fenfluramine** a été étudiée en France par Le Douarec. Elle ne provoque pas d'excitation corticale ni d'hyperphagie de surcompensation.

La fenfluramine allonge le temps de sommeil lent et raccourcit le temps de sommeil paradoxal. Elle agirait principalement sur le système sérotoninergique (tableau 20.I).

Tableau 20.I. *Principaux anorexiantes.*



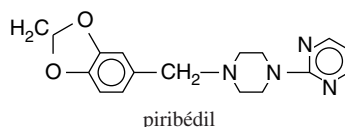
L'**amfépramone**, en préparation magistrale, a donné lieu à des abus.

Les méthodes d'étude des anorexigènes, en dehors des propriétés psychotropes et sympathomimétiques, consistent à déterminer la fréquence et l'importance de la prise de nourriture et de boisson chez le rat. Sont également étudiées les propriétés biochimiques sur la mobilisation des graisses de réserve (rats Zucker).

AUTRES NOOANALEPTIQUES

La cocaïne, la caféine, le pipradrol, le lévophacétopérane sont des nooanaleptiques. Ont été récemment proposées des substances qui semblent améliorer l'utilisation de l'oxygène par les cellules nerveuses et qui sont indiquées dans les troubles de la conscience, l'involution générale, la sénilité.

– Le **piribédil** (*Trivastal*) présente un effet dopaminergique central. Il stimule les récepteurs dopaminergiques et accélère le taux de renouvellement de la dopamine cérébrale. Il améliore l'utilisation cérébrale du glucose et de l'oxygène. Il normalise la circulation cérébrale mais il n'intervient pas sur le travail et le débit cardiaques ni sur la pression artérielle. Il est utilisé aux doses de 0,020-0,080 g/j *per os* dans les hémipariés, la sénescence, dans les vertiges posttraumatiques, dans les accidents vasculaires rétiniens. Il est contre-indiqué dans l'infarctus du myocarde, le collapsus, l'œdème aigu du poumon. Il est proposé dans les tremblements d'origine extrapyramidale dans la maladie de Parkinson.

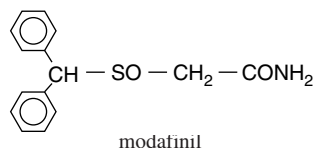


– Le **méthylphénidate**, *Ritaline*, aux légères propriétés nooanaleptiques, a été réintroduit en thérapeutique dans le traitement de syndrome hyperkinétique des enfants (déficit d'attention).

– Le **piracétam**, *Nootropil*, améliore le déficit intellectuel du sujet âgé.

– L'**adrafénil**, *Olmifon*, est proposé dans les troubles de la vigilance. Il active le récepteur adrénergique α_1 -postsynaptique du système d'éveil.

– Le **modafinil**, *Modiodal*, apparenté à l'adrafénil, est agoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques centraux. Il est prescrit dans la narcolepsie et la maladie de Gelineau caractérisée par un endormissement paroxystique avec perte du tonus moteur (catalepsie), aux doses de 0,2 à 0,4 g/j *per os*. Il accroît la vigilance à la dose de 0,1 g/j *per os* mais il n'affecte pas le sommeil naturel nocturne.



21 | PSYCHOSTIMULANTS

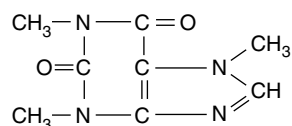
INTRODUCTION

Les psychostimulants présentent une action stimulante centrale dont le mécanisme est mal défini et ils n'entrent pas dans les groupes précédemment décrits. Ils ne sont pas sympathomimétiques. À côté des psychostimulants du groupe des xanthines se placent les stimulants bulbaire souvent analeptiques respiratoires et les stimulants médullaires qui augmentent la réflectivité de la moelle.

XANTHINES

Les xanthines sont des stimulants centraux, des spasmolytiques, des diurétiques. Elles possèdent les trois types d'activité à des degrés divers. La caféine est plus active sur le SNC, puis viennent dans l'ordre théophylline et théobromine. Nous étudierons la caféine comme xanthine type puis nous verrons les propriétés principales des deux autres xanthines.

Caféine



La caféine est la triméthylxanthine.

Action sur le système nerveux central

La caféine possède un effet excitant sur le système nerveux central, démontré par la désynchronisation du tracé d'EEG, l'inhibition du système médiotalamique de détente, la diminution de l'excitabilité du rhinencéphale. Elle stimule les centres bulbaire, respiratoire, vasomoteur, cardiomodérateur, les centres spinaux cardioaccélérateurs, et augmente l'excitabilité des systèmes réflexes médullaires.

Elle diminue la sensation de fatigue, facilite le travail intellectuel, combat la somnolence.

Elle libère le calcium fixé sur la membrane cellulaire préjonctionnelle et accroît la fréquence des potentiels miniatures de plaque par libération d'acétylcholine.

Action sur le système cardio-vasculaire

La caféine possède un effet chronotrope et inotrope positif sur le cœur.

Elle libère les catécholamines intracardiaques et mobilise le calcium intracardiaque par inhibition de son recaptage par le réticulum sarcoplasmique : en présence de caféine, un cœur, placé dans un liquide dépourvu de calcium, continue à battre. On attribue à cette mobilisation du calcium, l'effet chronotrope, d'accélération cardiaque.

La caféine augmente le débit des coronaires et, en même temps, la consommation d'oxygène du myocarde. Le renforcement des battements cardiaques, effet inotrope, paraît dû à l'inhibition par la caféine de la phosphodiesterase qui hydrolyse l'AMP cyclique. L'AMP cyclique s'accumule et active la phosphorylase myocardique (fig. 21.1).

La caféine diminue la résistance vasculaire périphérique, et entraîne la vasodilatation. Néanmoins, son effet global est hypertenseur par stimulation des centres vasomoteurs.

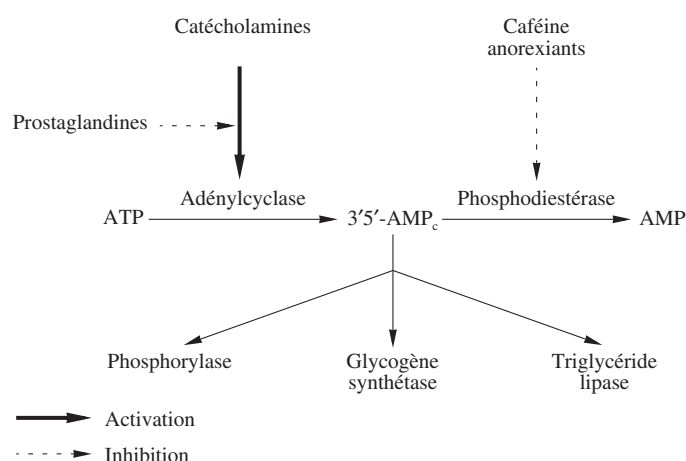


Fig. 21.1. Systèmes enzymatiques régulant le taux d'AMP cyclique.

Action sur la diurèse

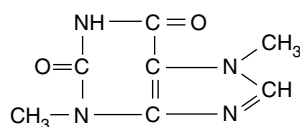
La diurèse est augmentée par amélioration de l'irrigation rénale et par diminution de la résorption tubulaire.

Action sur les fibres lisses

La caféine relâche les fibres lisses des vaisseaux, des poumons, de l'uretère.

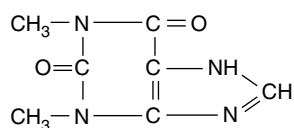
Action sur les muscles striés

La caféine facilite le couplage excitation-contraction par libération du calcium intracellulaire et elle favorise la contraction musculaire, par stimulation des protéines contractiles. La caféine est utilisée aux doses de 0,25 à 1 g/j *per os*.

Théobromine

La théobromine est la 3,7-diméthylxanthine. Elle présente les mêmes propriétés que la caféine mais à un degré moindre sauf pour la diurèse. Elle est chlorodiurétique d'une façon plus durable et moins intense que la théophylline.

La théobromine est utilisée en association avec le phosphate disodique à la dose de 1-3 g/j *per os*.

Théophylline

La théophylline est la 1,3-diméthylxanthine. Elle augmente nettement la fréquence et la force des contractions cardiaques. Il en résulte une augmentation du débit cardiaque sans augmentation de la pression artérielle car la théophylline provoque en même temps une vasodilatation artériolaire qui entraîne une légère hypotension (fig. 21.2).

Son action coronarodilatatrice est accompagnée d'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde, ce qui entraîne un apport en oxygène insuffisant chez le coronarien.

La théophylline a une puissante action bronchodilatatrice, par relâchement des fibres lisses bronchiques. Elle stimule les centres bulbaires respiratoires entraînant une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire. Ces propriétés en font un des médicaments majeurs de l'asthme retenu sur la liste de l'OMS (fig. 21.3).

La théophylline est un antispasmodique des voies biliaires et urétérales.

Dérivés de la théophylline

De nombreux dérivés substitués en position 7 ont été synthétisés en vue de diminuer la toxicité de la théophylline et de renforcer ses effets analeptiques respiratoires et spasmolytiques. Ont été préparées des combinaisons avec l'éthanolamine, la pipérazine, l'éthylène-diamine; des camphosulfonates ont

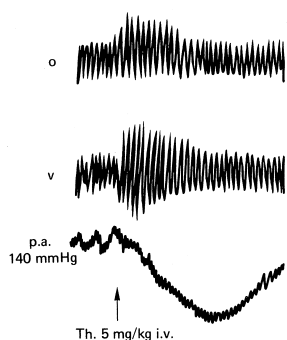


Fig. 21.2. Action de la théophylline sur le fonctionnement cardiaque et la pression artérielle du chien.

o : mécanogramme des oreillettes ; v : mécanogramme des ventricules ; p.a. : pression artérielle prise à la carotide.



Fig. 21.3. Action de la théophylline sur la respiration (r) du lapin déprimée par la morphine (0,02 g/kg SC).

été proposés. Une combinaison de la théophylline et de l'éthylnoradrénaline, la **théodrénaline** (*Praxinor*) possède des propriétés analeptiques cardio-vasculaires et adrénériques bêta. On a également synthétisé une combinaison de théophylline et d'éthylhydroxynoréphrédine.

La théophylline et ses dérivés sont utilisés aux doses orales et journalières de 0,10 à 0,50 g ou en suppositoires et en injection intraveineuse lente. Ce sont des bronchodilatateurs, des antispasmodiques des voies biliaires et urétérales, des analeptiques cardiaques. L'effet coronarodilatateur n'est pas indiqué dans l'angor.

La théophylline et ses dérivés sont associés aux barbituriques (phénobarbital) et à la papavérine ou, dans le mal des transports, aux antihistaminiques.

On peut résumer l'activité relative des trois xanthines de la façon suivante : pour les effets de stimulation du système nerveux central, des centres respiratoires et des muscles striés, dans l'ordre, caféine, théophylline, théobromine ; pour les effets de stimulation cardiaque, de dilatation coronaire, de relâchement des muscles lisses et de diurèse, dans l'ordre, théophylline, théobromine, caféine.

Pharmacocinétique et effets secondaires des xanthines

Les xanthines sont rapidement absorbées *per os*. Cette absorption est irrégulière et dépend essentiellement de la forme galénique de présentation. Les formes rectales sont souvent utilisées. Les xanthines sont partiellement méthylées et oxydées et sont excrétées sous forme de monométhylxanthine et d'acide méthylurique. Dix pour cent sont excrétés sous forme inchangée. On a montré que la demi-vie biologique de la théophylline était de quatre heures.

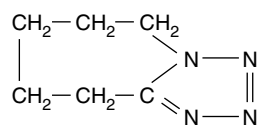
Les xanthines largement utilisées ne sont pas dépourvues d'effets latéraux. La caféine provoque de l'accoutumance. À dose élevée elle entraîne de l'insomnie, de la nervosité, des nausées, des vomissements, des céphalées, de la tachycardie et même des extrasystoles.

La théophylline est dangereuse chez le jeune enfant et une injection intraveineuse peut provoquer l'arrêt cardiaque. Néanmoins elle est étudiée dans la prévention et le traitement des apnées et des détresses respiratoires du nouveau-né prématuré.

STIMULANTS BULBAIRES

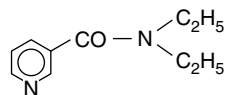
Les stimulants du système nerveux central qui conservent leur action après décérébration (ablation du cortex cérébral) mais sont inactifs chez l'animal spinal (section de la moelle cervicale) sont dits stimulants bulbaires. Ils sont utilisés comme convulsivants en expérimentation animale. Ils possèdent des propriétés analeptiques respiratoires et cardiaques qui les font parfois utiliser en thérapeutique.

Pentétrazol



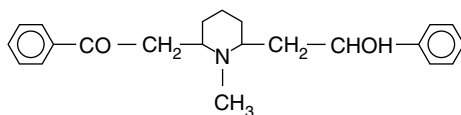
Il est employé en IV rapide pour déclencher des crises convulsives chez le lapin en vue d'apprécier les activités anticonvulsivantes d'hypothétiques antiépileptiques. La crise convulsive comprend les phases tonique, clonique et de stupeur décrites à propos des antiépileptiques. Les phases sont supprimées par décérébration. Le pentétrazol stimule la formation réticulée du mésencéphale dans ses portions bulbaires, ascendante et descendante. L'injection IV lente induit une activité électrique de haut voltage hypersynchrone (5 à 6 cycles par seconde) qui survient plus facilement chez l'épileptique.

Nicéthamide. *Coramine*



Diéthylamide nicotinique, le nicéthamide augmente le rythme et l'amplitude respiratoire par un effet direct sur les centres et par un effet indirect sur les chémorécepteurs cardio-aortiques et sinocarotidiens. Il est utilisé dans le choc, certaines intoxications, le collapsus respiratoire et dans l'anoxie d'altitude (Andes). La dose orale journalière est de 0,50 à 1 g. Il existe une forme intraveineuse pour les urgences.

Lobéline

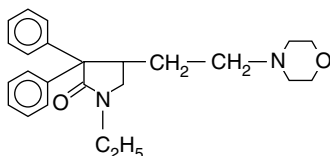


La lobéline est l'un des premiers stimulants bulbares connus. Elle est excitoganglionnaire comme la nicotine. Elle stimule le centre respiratoire bulbaire et les zones vasosensibles cardio-aortiques et sinocarotidiennes. Elle accroît l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires. Elle est bronchodilatatrice par effet bêta-adrénergique sur les fibres musculaires bronchiques.

À forte dose, elle déprime le centre respiratoire.

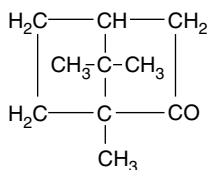
Elle a été utilisée dans l'asphyxie du nouveau-né et l'asphyxie à l'oxyde de carbone, en urgence, à la dose de 0,001 à 0,005 g en SC ou IM.

Doxapram



Le doxapram est un stimulant respiratoire par une action directe sur les centres bulbares respiratoires et par une action indirecte sur les chimiorécepteurs vasculaires, cardio-aortiques et sinocarotidiens. Il est indiqué dans les insuffisances respiratoires avec hypercapnie et hypoxie, dans les hypoxies de l'anesthésie et dans les comas toxiques avec arrêt respiratoire, en injection IV de 0,001 g/kg ou en perfusion lente IV de 0,005 à 0,007 g/kg par 24 heures. Le doxapram est utilisé avec prudence dans les services de réanimation car la dose active est proche de la dose toxique.

Camphre



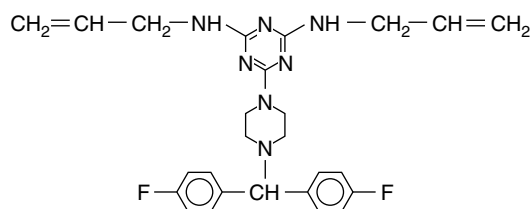
Le camphre, dont l'usage remonte à la médecine traditionnelle chinoise est un stimulant des centres respiratoires bulbares et des centres vasomoteurs. Il stimule faiblement le cortex mais à dose élevée peut entraîner des convulsions. Expérimentalement, il augmente l'amplitude respiratoire chez un animal déprimé par la morphine. Il rétablit l'amplitude et la fréquence du cœur isolé intoxiqué par le chlorure de potassium, le chloroforme, les digitaliques. Il retarde l'apparition de la fibrillation. Ces propriétés l'ont longtemps

fait utiliser comme analeptique cardiorespiratoire, d'abord sous forme d'huile camphrée, puis en injection s.c. de dérivés hydrosolubles (camphocarbonate, camphosulfonate de diéthylène-diamine, de pipérazine). Il apparaît actuellement comme un médicament désuet.

Il est éliminé par voie pulmonaire et cutanée tel quel et, sous forme d'oxocamphre glycuconjugué, par voie urinaire.

Par ailleurs, le camphre possède des propriétés rubéifiantes, vasodilatatrices et antiseptiques.

Almitrine. Vectarion

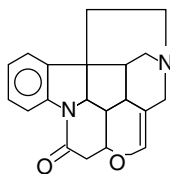


À côté des stimulants centraux directs utilisés comme analeptiques respiratoires, il faut citer l'**almitrine** (*Vectarion*) qui agit de manière indirecte en stimulant les chémorécepteurs carotidiens. L'almitrine entraîne une augmentation de la Pa O₂ et une diminution de la Pa CO₂ sans augmentation de la fréquence respiratoire ni du volume courant. L'almitrine est administrée *per os* (0,05 à 0,10 g/j) ou en perfusion lente (0,001 à 0,003 g/kg/24 h) dans l'insuffisance respiratoire et l'hypoventilation alvéolaire (bronchite chronique obstructive). On a signalé des neuropathies périphériques (picotements, fourmillement) qui régressent à l'arrêt du traitement.

STIMULANTS MÉDULLAIRES

Le type en est la strychnine dont l'usage est essentiellement expérimental. Elle est également utilisée comme rodenticide.

Strychnine



La strychnine est un convulsivant à action médullaire. Les convulsions ne cessent pas par destruction du cortex, des centres sous-corticaux ou du bulbe. Les convulsions sont inhibées par destruction de la moelle ou par section des

racines dorsales médullaires. Les crises convulsives sont téтанiformes avec hyperextension en opisthotonos et avec trismus. Elles sont dues à une inhibition du neuromédiateur médullaire à action dépressive, la glycine, à une levée de l'inhibition engendrée par les cellules de Renshaw sur les motoneurones, à une facilitation des réflexes polysynaptiques.

La strychnine stimule, néanmoins, les centres bulbaires respiratoires et cardiovasculaires entraînant une hypertension et une bradycardie. Elle entraîne une réaction d'éveil avec désynchronisation corticale, visible à l'EEG et une synchronisation du thalamus médian et du rhinencéphale. Elle antagonise le sommeil barbiturique.

La strychnine est prescrite à la dose orale de 0,001 à 0,003 g/j dans l'énurésie par paralysie du sphincter urétral. Elle a été utilisée dans l'asthénie et la polynévrite alcoolique. En cas d'intoxication par la strychnine, il faut isoler le patient et le traiter par un anesthésique général et par les barbituriques. En cas de non traitement, la mort survient par asphyxie au cours d'une crise convulsive.

22 | PSYCHODYSLEPTIQUES

Les psychodysléptiques sont des substances qui produisent sur l'homme normal des hallucinations et les symptômes de certaines psychoses. On les appelle également hallucinogènes, psychotomimétiques, psychogènes. Les psychodysléptiques sont consommés clandestinement et conduisent à des toxicomanies avec altération de la personnalité. Certains d'entre eux ont été utilisés en psychiatrie pour faciliter la psychothérapie. Les psychodysléptiques sont antagonisés par les neuroleptiques, telle la chlorpromazine.

EFFETS HALLUCINATOIRES

Les hallucinogènes produisent un abaissement du seuil de perception auditif et visuel avec modification de l'acuité de perception et de la précision des images. Ils provoquent une désorientation temporelle et spatiale avec impression de fuite du temps et de flottement dans l'espace. Ils donnent également une sensation de dédoublement de la personnalité et de détachement; le sujet se regarde agir comme de l'extérieur.

À ces troubles subjectifs s'associent des altérations objectives de l'électroencéphalogramme lequel présente un tracé de désynchronisation corticale et sous-corticale. La transmission synaptique corticale est perturbée. Les rythmes limbiques sont modifiés avec disparition du rythme θ (4 à 7 cycles/seconde) et apparition de décharges paroxystiques dans le septum et l'amygdale. L'action psychotomimétique pourrait être attribuée à une levée de l'inhibition qu'exerce normalement les centres bulbaires sur les centres du cerveau moyen, ce qui expliquerait la réaction d'éveil qu'ils entraînent.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

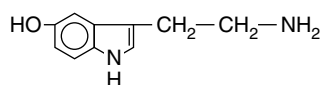
Les psychodysléptiques stimulent le système sympathique et provoquent de la mydriase, de la tachycardie et hypertension, de l'hyperglycémie, de l'hyperthermie et sudation. L'hyperthermie est un signe objectif d'activité psychodysléptique mis à profit en expérimentation animale.

RÔLE ÉVENTUEL DE LA SÉROTONINE

On a attribué à la sérotonine un rôle dans le psychisme normal, à côté des catécholamines. L'altération du psychisme pourrait être due à une déviation du métabolisme de ces amines neuromédiatrices avec apparition de substances hallucinogènes. Ainsi, le lysergamide, puissant hallucinogène est également un puissant antagoniste de la sérotonine. Le lysergamide, la bufoténine, la

psilocybine possèdent dans leur formule le noyau indole de la sérotonine. On reconnaît dans l'harmine et l'harmaline un cycle indole. Ces deux substances sont de puissants mais brefs inhibiteurs de la mono-aminoxydase laquelle intervient dans le métabolisme de la sérotonine et des catécholamines. Enfin on reconnaît dans la mescaline le noyau phényléthylamine commun aux amines adrénergiques et sympathomimétiques.

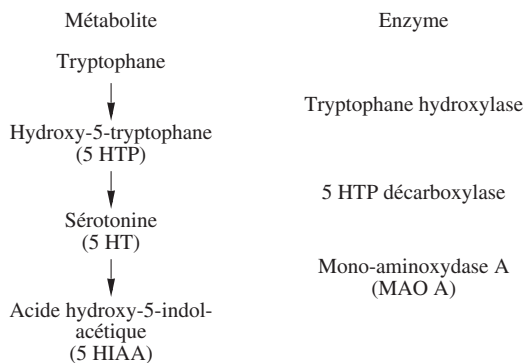
Sérotonine



La sérotonine est le neuromédiateur des neurones sérotoninergiques. Elle active quatre types de récepteurs 5 HT₁, 5 HT₂, 5 HT₃, 5 HT₄ sensibles à des antagonistes différents. Elle est utilisée comme réactif en pharmacodynamie expérimentale.

Biosynthèse et catabolisme

La sérotonine est formée à partir du tryptophane sous l'influence de deux enzymes successivement, la tryptophane hydroxylase puis l'hydroxytryptophane décarboxylase. Lorsqu'elle est libérée dans la fente synaptique, elle peut-être recaptée par le neurone sérotoninergique ou subir une désamination oxydative sous l'influence de la mono-aminoxydase A mitochondriale. Le métabolisme aboutit à l'acide hydroxy-5 indol acétique dit 5 HIAA :



Action sur le système nerveux central

À dose faible, la sérotonine entraîne une dépression et une léthargie quand elle est injectée dans les ventricules cérébraux. Elle provoque le sommeil par une action sur l'area postrema. Elle est synergique des hypnotiques et sa libération des vésicules synaptiques par la réserpine entraîne la sédation centrale.

L'effet dépressur de la sérotonine est aboli par le lysergamide qui produit une excitation psychique, hallucinatoire.

À forte dose la sérotonine provoque une augmentation de la motricité, une mydriase, des tremblements, des convulsions et le tracé d'éveil à l'électroencéphalogramme. Cette action pourrait être en relation avec la présence dans le cerveau moyen de fibres sérotoninergiques contiguës à des fibres noradrénergiques et dopaminergiques.

Actions périphériques

Administrée par voie intraveineuse la sérotonine stimule les récepteurs vasculaires pulmonaires entraînant un effet dit de Bezold-Jarisch : apnée, bradycardie (effet 5 HT_3), hypotension. Chez le chien la sérotonine est hyper- puis hypotensive (fig. 22.1). Selon les espèces elle est hypotensive (effet 5 HT_1) ou hypertensive (effet 5 HT_2). Elle contracte les fibres lisses des vaisseaux, des bronches, de l'intestin et de l'utérus. Elle est antidiurétique. Elle est libérée en même temps que l'histamine par le choc anaphylactique.

La sérotonine détermine l'agrégation des plaquettes sanguines en activant les récepteurs 5 HT_2 .

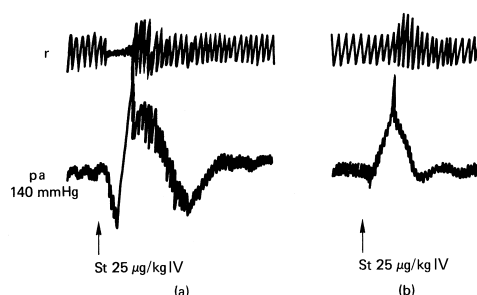


Fig. 22.1. Effet d'une injection intraveineuse de $25\text{ }\mu\text{g/kg}$ de sérotonine chez le chien.

r : respiration ; p.a. : pression artérielle à la carotide :

a) Chien normal : noter l'apnée puis la polypnée.

b) Chien vagoprive : noter l'absence de bradycardie et d'hypotension.

RÉCEPTEURS DE LA SÉROTONINE

Les récepteurs de la sérotonine dont on connaît les fonctions pharmacologiques sont au nombre de quatre avec des sous-types.

Les récepteurs 5 HT_1 sont divisés en 5 HT_{1A} et 5 HT_{1D} chez l'homme. Ils sont couplés à une protéine G_i et déterminent une diminution de l'activité de l'adénylate cyclase cellulaire.

L'activation du récepteur 5 HT_{1A} détermine l'hyperpolarisation du neurone. L'activation du récepteur 5 HT_{1D} inhibe la libération de neuropeptides comme substance P.

Les récepteurs 5 HT₂ ont été appelés récepteurs D (antagonisés par la dibenzylamine) par Gaddum et Picarelli.

Trois sous-types, 5 HT_{2A}, 5 HT_{2B}, 5 HT_{2C} sont couplés à une protéine G_q. Ils activent le système de la phospholipase C avec formation d'inositol triphosphate (IP₃) et de diacylglycérol (DAG).

Les récepteurs 5 HT₃ ont été appelés récepteurs M (antagonisés par la morphine) par ces auteurs. Ce sont des récepteurs-canaux membranaires ouverts par activation avec passage des ions sodium et potassium et dépolarisation de la membrane.

Les récepteurs 5 HT₄ sont couplés à une protéine G_s qui stimule l'adénylate cyclase cellulaire.

Les récepteurs 5 HT_{1A} et 5 HT_{1D} régulent les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé et de l'hippocampe.

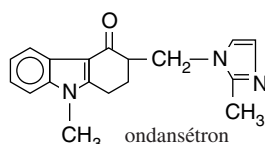
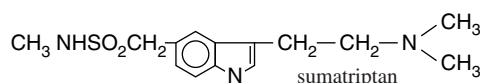
Les récepteurs 5 HT_{1D} des vaisseaux sanguins crâniens, activés, induisent une vasoconstriction. Le **sumatriptan**, *Imigrane*, est un agoniste 5 HT_{1D} antimigraineux. Il inhibe l'activité du nerf trijumeau et provoque la constriction des artérioles intracrâniennes avec des risques de constriction de coronaires.

Le **naratriptan**, *Naramig*, et le **zolmitriptan**, *Zomig*, ont les mêmes effets.

Les récepteurs 5 HT_{2A} activent les neurones du cortex cérébral. Ils sont antagonisés par les antipsychotiques, clozapine, rispéridone. Les récepteurs 5 HT₂ de la périphérie, activés, provoquent la contraction des fibres lisses et l'aggrégation plaquettaire.

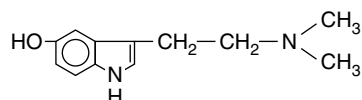
Les récepteurs 5 HT₃ de l'area postrema dans le cerveau et du tube digestif, stimulés, provoquent le vomissement. Ils sont antagonisés par les sétrons anti-vomitifs : **ondansétron**, *Zophren*, **granisétron**, *Kytril*, **tropisétron**, *Navoban*, **dolasétron**, *Anzemet*. Les sétrons préviennent et réduisent les vomissements induits par les anticancéreux tel le cisplatine.

Les récepteurs 5 HT₄ du tube digestif, stimulés, libèrent l'acétylcholine dans les ganglions myentériques et déterminent une augmentation du péristaltisme intestinal et du transit digestif. Dans le cerveau, ils joueraient un rôle dans la mémorisation et les phénomènes cognitifs.



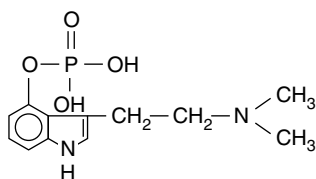
PRINCIPAUX PSYCHODYSLEPTIQUES

Bufoténine



La bufoténine ou hydroxy-5, N-diméthyltryptamine, ou diméthylsérotonine a été trouvée dans le venin de crapaud et dans les fruits de Cahoba (Cahobe bean) (*Piptadenia peregrina*, Légumineuse, Mimosoïdée), plante d'Amérique du Sud. Les fruits de Cahobe sont utilisés dans des cérémonies rituelles aux Caraïbes. La bufoténine provoque, en injection IV, de la difficulté respiratoire transitoire, de la cyanose, de la paresthésie, de la mydriase, du nystagmus, une légère chute de la pression artérielle. Elle provoque des hallucinations et a été utilisée en psychiatrie pour produire des psychoses transitoires.

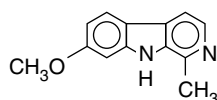
Psilocybine



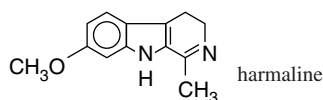
La psilocybine est un dérivé phosphorylé de la N-diméthyl-4 hydroxytryptamine, isolé en 1958 par Heim et Hofmann d'un agaric, champignon hallucinogène du Mexique (*Psilocybe mexicana*, Agaricacée).

La psilocybine est active à la dose de 10 mg. Elle induit des troubles végétatifs et une levée d'inhibition avec réminiscence d'un passé oublié (abréactions).

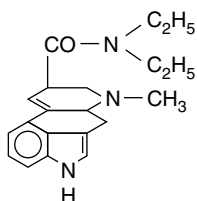
Harmine



L'harmine est retirée des graines de *Peganum harmala*, Zygophyllacée. Elle est connue depuis 1841. On peut la considérer comme étant le produit de cyclisation de la chaîne latérale d'une méthoxysérotonine. Elle provoque des tremblements généralisés, des convulsions et des hallucinations. Elle antagonise les effets de la réserpine. Le dérivé hydrogéné de l'harmine, appelé l'**harmaline**, est également psychotomimétique. Ce sont des agonistes inverses du récepteur gaba A :

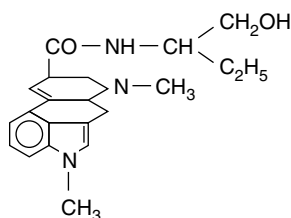


Lysergide



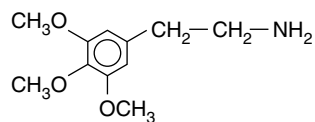
Le lysergide a plusieurs synonymes : lysergamide, délyside, ergine, LSD 25. C'est le diéthylamide de l'acide lysergique. Découvert par Hofmann en 1943, son emploi thérapeutique a été bref dans l'oniroanalyse en psychiatrie. Administré à la dose de 50 µg il provoque des hallucinations et des troubles de la personnalité proches de la schizophrénie. Le malade ou le drogué deviennent dangereux pour leur entourage et pour eux-mêmes (réactions de violence). Le lysergamide est un puissant antagoniste de la sérotonine sur les récepteurs 5 HT₁ et 5 HT₂. Il agirait également en diminuant le renouvellement de la sérotonine dans les neurones sérotoninergiques.

Le butanolamide de l'acide méthyl-1, d-lysergique ou *Désernil*, ou **méthysergide** a perdu les propriétés hallucinatoires et conservé les propriétés antagonistes de la sérotonine :



Le méthysergide est utilisé dans la migraine, à la dose de 2 à 4 mg/j *per os* et également dans le carcinoïde de l'intestin grêle et dans le syndrome postprandial des gastrectomisés attribué à un excès de sérotonine dans le sang.

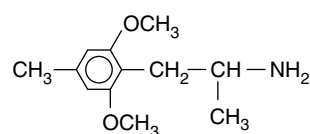
Mescaline



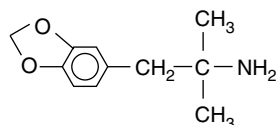
212 Psychodysléptiques

La mescaline, ou triméthoxyphénéthylamine, est retirée d'un Cactus, le Peyotl, *Echinocactus Williamsii*, Cactus. Sa formule est proche de celle des catécholamines. La mescaline est douée de propriétés amphétaminiques ; à la dose de 0,5 g elle provoque des frissons, des vertiges, des céphalées, de la mydriase et des hallucinations colorées non organisées (taches brillantes). Elle entraîne une perte de la notion de temps et d'espace.

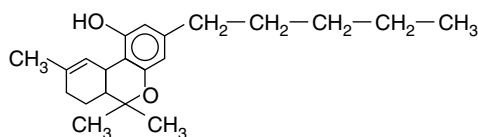
La **diméthoxy-2,6 méthyl-4 amphétamine** est un hallucinogène 80 fois plus actif que la mescaline.



La **méthylène dioxy-3-4 alphadiméthyl phényléthylamine** (MDMA) est un psychodysléptique amphétaminique dangereux, surnommée « ecstasy », recherchée pour les exploits virils qu'elle permettrait et pour l'état de sublimation qu'elle confère au drogué. Elle est, comme les autres amphétaminiques, anxiogène et elle entraîne une dépression réactionnelle. On a reconnu que le MDMA inhibait le recaptage de la sérotonine et altérait le fonctionnement du système sérotoninergique.



Tétrahydrocannabinol

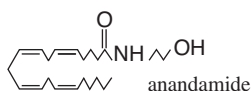


Le tétrahydrocannabinol possède les propriétés euphorisantes et énébriantes du Chanvre indien, *Cannabis sativa*, Moracée. Le tétrahydrocannabinol présente une légère action hallucinatoire chez l'homme. Il provoque des tremblements et entraîne une ataxie par atteinte cérébelleuse. Il induit une anesthésie locale de la cornée (perte du réflexe cornéen de fermeture de la paupière, par attouchement de la cornée). Il est tachycardisant et détermine une vasodilatation de la conjonctive. La tachycardie est prévenue par les bêtabloquants.

Sous la DCI **Dronabinol**, le tétrahydrocannabinol a un emploi thérapeutique. Il est anti-émétique par ses propriétés antagonistes dopaminergiques D_2 et sérotoninergiques $5HT_3$.

On a isolé un cannabinoïde endogène, l'éthanolamide de l'acide arachidonique, analgésique, appelé l'anandamide. L'anandamide est un ligand des récepteurs du tétrahydrocannabinol. Il est antispastique. Il entraîne la dilatation artériolaire par ouverture des canaux potassiques d'où une hyperpolarisation membranaire.

Anandamide

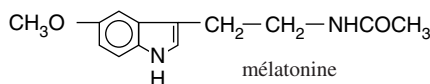


L'anandamide active les récepteurs des cannabinoïdes CB_1 et CB_2 . Le récepteur CB_1 est localisé dans le système limbique, le thalamus et le cortex préfrontal. Il joue un rôle dans la cognition, la récompense et l'appétit. Il est lié à la protéine Gi/o membranaire.

Le **rimonabant**, *Acomplia*, antagoniste du récepteur CB_1 , est proposé dans l'obésité ainsi que le diabète de l'obèse.

HYPOTHÈSE SUR LE MÉCANISME D'ACTION DES PSYCHOTOMIMÉTIQUES

Les psychotomimétiques agiraient en modifiant le métabolisme des amines dérivées de la phényléthylamine, c'est-à-dire des catécholamines, et par cyclisation des catécholamines, de la sérotonine. On observerait une déviation de la méthylation de ces amines. Au lieu de conduire à la formation de **mélatonine**, régulateur chronobiologique et métabolite normal de la sérotonine, trouvé dans l'hypophyse, les troubles de la transméthylation entraîneraient la formation de dérivés psychotomimétiques du type de l'harmine, par cyclisation de la sérotonine.



DANGERS DES PSYCHODYSLEPTIQUES

Les psychodysléptiques sont plus des drogues utilisées de façon illicite que des médicaments.

214 *Psychodysléptiques*

Leur usage constitue un danger pour les drogués qui risquent une altération définitive de leur personnalité et des troubles psychotiques apparentés à la schizophrénie. Les drogués risquent également la mort par surdosage accidentel ou voulu. La levée d'inhibition ou l'état de besoin peut conduire le drogué à des actes criminels ou suicidaires. Ces substances ont un usage thérapeutique psychiatrique très restreint et très surveillé du fait de leur potentiel toxique important.

Les méthodes d'étude des médicaments psychotropes sont nombreuses parce qu'aucune n'est à elle seule satisfaisante. Pour cerner le «profil» du médicament psychotrope, l'expérimentateur est obligé de recourir à un nombre important de tests qui orienteront l'indication clinique. Cette dernière confirmera ou infirmera la conclusion provisoire dictée par la «pharmacologie prévisionnelle». Les méthodes d'étude des psychotropes font appel à l'analyse du comportement inné ou acquis de l'animal et de ses modifications sous l'influence des agents psychotropes. En plus des études comportementales, sont effectués des recherches d'électrophysiologie et des travaux sur les interactions synergiques et antagonistes des médicaments psychotropes les plus connus.

Trois grands groupes de méthodes sont à considérer :

- les méthodes de tri ;
- les méthodes spéciales ;
- les méthodes de différenciation.

MÉTHODES DE TRI

On distingue les méthodes de comportement global et les méthodes de comportement conflictuel.

Comportement global

Dans les méthodes de comportement global on apprécie l'activité spontanée, l'activité de curiosité, l'agilité et les réflexes d'équilibre. Après administration intrapéritonéale ou intraveineuse, on observe l'animal (souris le plus souvent) et on cherche à systématiser et à quantifier les observations. On note l'apparition du phénomène de Straub (redressement de la queue, preuve d'une stimulation médullaire), les tremblements, les sauts, la démarche raide, l'immobilité, l'assoupissement, etc.

Activité spontanée

L'activité spontanée est enregistrée par différents systèmes appelés actographes. Placée dans une enceinte nouvelle, la souris naïve inspecte son espace et ses déplacements sont notés.

L'appareil le plus simple consiste en une cage suspendue à un ressort à boudin et solidaire d'un style inscripteur qui inscrit sur un cylindre à papier enfumé les mouvements de la cage provoqués par les déplacements de la souris.

Un second appareil est fait d'une cage en forme de roue d'écureuil dont les révolutions sont comptées par un totalisateur.

Un troisième système est constitué par des cages aux parois transparentes, traversées par deux faisceaux lumineux qui se croisent à angle droit et qui stimulent chacun une cellule photoélectrique. À chaque déplacement de l'animal, les faisceaux sont interrompus ; un totalisateur enregistre le nombre d'interruptions des faisceaux lumineux.

Les animaux ayant reçu des psychostimulants auront une activité spontanée plus élevée que les témoins. Les animaux soumis à des psychodépresseurs manifesteront une activité plus réduite que celle des témoins.

Curiosité

L'analyse de l'activité spontanée est insuffisante à caractériser un type de psychotrope. Pour approfondir l'analyse comportementale on a proposé l'open-field, la planche à trous, le test de l'évasion.

L'*open-field* est un espace clos éclairé de façon homogène dont la surface est plus vaste que l'habitat normal de l'animal. Il est constitué d'un cylindre dont la paroi est peinte en noir et dont la section est divisée en secteurs peints alternativement en blanc et en noir. La souris explore l'espace mi-obscur et l'on note pendant un certain temps chaque traversée de secteur. Cette situation est légèrement anxiogène.

La *planche à trous* a été proposée par Boissier. On place une souris sur une planche comportant quatre rangées de cinq trous. On dénombre pendant cinq minutes les trous vers lesquels se dirige la souris et dans lesquels elle engage la tête.

Le *test de l'évasion* consiste à placer une souris dans une boîte rectangulaire munie d'un plan incliné. La souris cherchera à s'échapper de la boîte à l'aide du plan incliné sur lequel est tracée une limite. On note le nombre de franchissements de cette limite par la souris en cinq minutes.

Les tranquillisants et les neuroleptiques réduisent les activités de curiosité des souris.

Équilibre

On évalue l'action de l'agent psychotrope sur les réflexes de posture et sur la coordination des mouvements.

Le *test de la traction* proposé par Julou et Courvoisier consiste à présenter à une souris une tige métallique maintenue horizontalement par une double potence. La souris s'agrippe par un membre antérieur à la tige et par un rétablissement se retrouve en équilibre sur la tige en moins de cinq secondes. Sous l'action d'un tranquillisant ou d'un neuroleptique, la souris ne peut effectuer le rétablissement, elle lâche la tige et tombe. On mesure le temps au

bout duquel l'animal tombe. Par ce test on apprécie l'effet asthéniant du médicament psychotrope.

La *tige tournante ou rota-rod* est constituée par un bâton maintenu horizontalement et qui tourne autour de son axe. La vitesse angulaire est telle qu'une souris normale peut se maintenir indéfiniment sur le bâton. La longueur du bâton est divisée par des disques qui isolent les souris les unes des autres. Sous dépresseur, les souris ne peuvent se déplacer à la vitesse de rotation du bâton, se laissent porter et tombent. On détermine le temps de maintien des souris sur la tige tournante ou, pour un temps déterminé, le nombre de souris tombées.

Le *test de la cheminée* consiste à placer une souris dans un tube en plexiglas, la tête en bas. Le diamètre du tube est tel que la souris ne peut se retourner. Pour se dégager du tube, la souris se déplace à reculons. Sous psychodépresseur, la souris n'est pas capable de se libérer et reste prisonnière du tube. Ce test met en évidence une incapacitation mixte : l'effet peut être dû à une curarisation, à un myorelâchement médullaire, à une catatonie, à un assoupissement.

Comportement conflictuel

Certains psychotropes agissent sur le rhinencéphale et le système limbique. On recherche des tests qui mettent en jeu ces structures et permettent d'apprécier les modifications de l'agressivité et les modifications de l'anxiété.

Agressivité

Le *test de la bataille électrique* consiste à placer deux souris ou deux rats dans une enceinte étroite au plancher grillagé parcouru par un courant électrique. Sous l'influence du stimulus nociceptif les deux rongeurs se dressent et s'affrontent dans une position de boxeurs. Ils s'attaquent mutuellement. Les tranquillisants empêchent les rats ou les souris de prendre l'attitude du boxeur quoiqu'ils continuent à ressentir le stimulus électrique : ils tressaillent au passage du courant.

Le *test d'agressivité interspécifique* est mis en œuvre de la façon suivante : certains rats dits rats tueurs attaquent une souris mise à leur portée et la tuent par un coup de dents à la base du crâne. La destruction du septum rend les rats tueurs de souris. Des tranquillisants ou des neuroleptiques empêchent la manifestation agressive.

Des souris mâles longtemps isolées n'acceptent pas la présence intrusive d'une autre souris mâle et attaquent cette dernière. Les sédatifs empêchent le comportement agressif des souris mâles isolées.

Le poisson combattant du Siam (*Betta splendens*) en présence d'un congénère déploie des nageoires colorées et irisées en une parade belliqueuse. Sous l'influence des neuroleptiques, les mélanophores ne s'ouvrent pas et le poisson reste terne et indifférent à son congénère.

Anxiété

Le *test de la défécation émotionnelle* consiste à noter le nombre de défécations émises par un rat à la perception d'un son aigu et puissant par rapport à des rats témoins ou à des rats ayant reçu un psychosédatif.

Le *test de l'hypophagie émotionnelle* est apprécié par la diminution de la prise de nourriture notée chez des rats placés dans une enceinte nouvelle ou devant une nourriture nouvelle. L'administration de tranquillisants ramène à la normale la prise de nourriture.

Le *test de l'escalier* est fondé sur l'observation de rats placés sur un petit escalier de cinq marches. La montée de l'escalier correspond à un comportement d'exploration, le redressement sur l'escalier à un comportement d'anxiété. On dénombre les marches montées et les redressements pendant un certain temps. Les neuroleptiques diminuent le nombre de montées et de redressements, les anticholinergiques (trihexyphénidyle, atropine) diminuent le nombre de montées, les benzodiazépines, les quinazolones, les barbituriques diminuent le nombre de redressements sans modifier ou en augmentant le nombre de montées.

MÉTHODES SPÉCIALES

Les méthodes spéciales cherchent à préciser les propriétés psychotropes au-delà de la distinction entre psychostimulants et psychodépresseurs. Elles font appel à la psychophysiologie et aux réflexes conditionnés. Les médicaments psychotropes modifient les réflexes inconditionnels et les réflexes conditionnels. On appelle stimulus inconditionnel un stimulus nociceptif provoquant la fuite : décharge électrique dans les pattes provoquée par un plancher grillagé électrifié. Si au stimulus inconditionnel on associe un stimulus sensoriel conditionnel, lumière colorée ; sonnerie, l'animal associera les deux stimuli et réagira par la fuite. Après la phase d'acquisition du réflexe conditionnel, la seule stimulation conditionnelle, lumière colorée ou sonnerie, détermine la réaction de fuite. Les psychodépresseurs entraînent le déconditionnement : l'animal ne réagit plus au stimulus conditionnel mais continue à réagir au stimulus inconditionnel.

Tests d'évitement de la douleur

Dans la *cage de Courvoisier*, le plancher grillagé est électrifié. Un mâle isolé permet au rat de se réfugier à l'abri de la décharge électrique. Au moment du passage du courant dans le plancher on fait entendre une sonnerie : le rat grimpe au mâle (climbing test).

Dans la *cage de Warner*, deux compartiments sont séparés par une cloison munie d'une ouverture. Les planchers sont grillagés. Le courant passe alternativement dans chacun des compartiments en même temps que retentit une sonnerie. Le rat passe d'un compartiment à l'autre pour éviter les stimuli, conditionnel ou inconditionnel. Cette cage peut être programmée, les passages d'un compartiment à l'autre pouvant être enregistrés automatiquement.

Les hypnotiques et les analgésiques font disparaître le réflexe au stimulus conditionnel et au stimulus inconditionnel. Les neuroleptiques entraînent la perte du réflexe conditionnel (déconditionnement).

Test du labyrinthe (Simon)

Des rats sont entraînés à parcourir un labyrinthe dont le sol est chauffé à 50 °C. Le compartiment de départ est également à 50 °C. Le sol du compartiment d'arrivée est à la température ordinaire. Placés dans le compartiment de départ, les rats hésitent à se lancer dans le labyrinthe et à pénétrer dans le compartiment d'arrivée. Ces temps d'hésitation, initial et final, sont appelés temps de conflit. Leur durée additionnée est de deux minutes pour les rats émotifs. Sous l'influence d'anxiolytiques le temps de conflit est réduit. On a, par ailleurs, constaté que les rats émotifs présentent plus facilement des ulcères de contrainte que les rats non émotifs. Les anxiolytiques réduisent la fréquence d'apparition des ulcères de contrainte.

Test de satisfaction de la soif (Tenen)

Le rat est habitué à recevoir sa boisson en appuyant sur un levier solidaire d'un système d'enregistrement par stylet inscripteur. À chaque prise de boisson le stylet s'élève. Au bout d'un certain temps, on associe à la prise de boisson une décharge électrique et un éclair lumineux. On crée ainsi des conditions de conflit. L'animal est pris entre le besoin de satisfaire sa soif et la crainte de la décharge électrique ou de l'éclair lumineux. Il n'appuie plus sur le levier, le stylet inscripteur ne monte plus. Sous l'influence d'un neuroleptique le rat est déconditionné. Il appuie sur le levier sans craindre ni l'éclair lumineux, ni la décharge électrique. L'amphétamine provoquera une prise continue de boisson sans crainte des stimuli nociceptifs.

Test de satisfaction de la faim

Un *rat* reçoit de la nourriture en appuyant sur un levier solidaire d'un stylet inscripteur. La nourriture tombe une fois pour dix pesées sur le levier. Après un moment, une sonnerie prévient le rat qu'il recevra de la nourriture à chaque manœuvre du levier mais associée à une décharge électrique. Ainsi est créée une situation conflictuelle anxiogène. Sous l'effet des anxiolytiques, malgré les décharges électriques, le rat continue à appuyer sur le levier (test de Geller et Seifter).

Autre test sur le *chat* : l'animal est habitué à recevoir une boulette de viande, à l'audition d'un son, en appuyant sur un levier. Quand il est bien conditionné, on associe au son, un jet d'air froid sur le museau. Il est ainsi créé un état conflictuel entre la récompense (boulette de viande) et la punition (jet d'air froid). La profondeur du conflit est appréciée par le temps que met le chat à effectuer une nouvelle manœuvre. À l'observation on constate que le chat présente un poil hérissé et qu'il se livre à des activités de remplacement (léchage, toilette, etc.). À la longue, le chat peut devenir définitivement névrosé.

Un anxiolytique, comme la bémazépazine lève l'inhibition. l'alcool agit de même et dans une certaine mesure, les barbituriques.

Tests d'interaction pharmacologique

On met en évidence des antagonismes spécifiques ou des phénomènes de potentialisation.

Le sommeil barbiturique est prolongé par les psychodépresseurs et abrégé par les nooanaleptiques et les psychostimulants.

Les crises de vomissement du chien, les contractions de la mâchoire des rats, l'hypothermie et la verticalisation de la souris, provoquées par l'apomorphine, agoniste dopaminergique, sont inhibées par les psychodépresseurs.

Les inhibiteurs de la mono-aminoxydase augmentent la toxicité de groupe de l'amphétamine. Les dépresseurs diminuent l'hypermotricité provoquée par l'amphétamine.

Les inhibiteurs de la mono-aminoxydase et l'imipramine s'opposent à la ptose palpébrale déclenchée par la réserpine.

Les inhibiteurs de la mono-aminoxydase provoquent l'apparition de convulsions chez des animaux ayant reçu une dose subconvulsive de tryptamine.

Enregistrements électrophysiologiques

On étudie les potentiels évoqués dans le cortex, le rhinencéphale, la substance réticulée à la suite d'une stimulation somesthésique spécifique ou d'une stimulation nociceptive.

On enregistre l'électroencéphalogramme d'animaux qui ont reçu à demeure des électrodes. Les nooanaleptiques donnent des tracés d'éveil avec accélération et aplatissement du tracé. Les thymérotiques entraînent une désynchronisation du rythme. Les thymoanaleptiques comme l'imipramine présentent des ondes pointues, des bouffées d'ondes alpha plus amples que le rythme de fond. Les tranquillisants amènent l'apparition d'ondes de rythme rapide voisines du voltage alpha. Les neuroleptiques provoquent une synchronisation du tracé avec passage du rythme alpha au rythme thêta et au rythme delta. Les hypnotiques déterminent un rythme delta de sommeil physiologique. Les barbituriques présentent un rythme rapide surajouté au rythme alpha et au rythme delta.

MÉTHODES DE DIFFÉRENCIATION

Les actions des médicaments psychotropes sont proches les unes des autres. Par une démarche analytique dichotomique il est possible de différencier les propriétés (fig. 23.1). L'observation directe permet de différencier les dépresseurs (hypnotiques, neuroleptiques, tranquillisants) des stimulants (nooanaleptiques, antidépresseurs tricycliques, thymoanaleptiques, thymérotiques).

Les hypnotiques engendrent le sommeil à dose faible, diminuent la motilité et l'activité exploratoire. Ils n'antagonisent pas l'apomorphine, ne suppriment pas le conditionnement, ne provoquent pas de ptose palpébrale, ne sont pas hypothermisants. Les neuroleptiques et les tranquillisants n'engendrent le sommeil qu'à dose forte. Les tranquillisants ne provoquent pas de catalepsie ni de catatonie, ils n'antagonisent pas l'apomorphine. Les neuroleptiques diminuent l'activité exploratoire, la motricité. Ils antagonisent l'apomorphine, diminuent les effets de l'amphétamine. Ils potentialisent le sommeil barbiturique. Ils sont hypothermisants, entraînent la ptose palpébrale, la catalepsie (attitude figée de l'animal, croisement anormal des pattes du rat), suppriment le conditionnement, synchronisent le tracé électroencéphalographique. Ils sont sympatholytiques et parasympatholytiques.

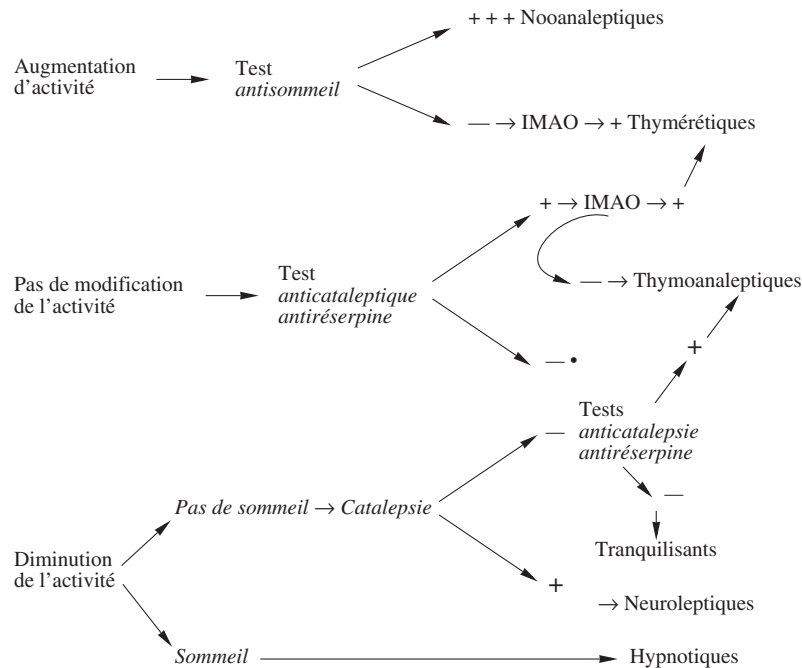


Fig. 23.1. Tri des psychotropes.

Les nooanaleptiques augmentent la motilité et l'exploration, raccourcissent ou suppriment le sommeil barbiturique, antagonisent la réserpine. Les antidépresseurs sont anticataleptiques, antiréserpiniques mais ont peu d'action sur la motilité. Ils antagonisent les effets de la réserpine et de la chlorpromazine et potentialisent les effets de l'amphétamine. Les antidépresseurs allongent le sommeil barbiturique. Les thymérétiques sont inhibiteurs de la mono-aminoxydase.

Les antidépresseurs potentialisent la toxicité de la yohimbine chez la souris par un mécanisme catécholaminergique central. Dans le «test du désespoir» chez la souris et le rat, ils raccourcissent la durée des périodes d'immobilité des animaux placés en situation de nage forcée.

La pharmacologie prévisionnelle (Boissier) s'efforce de démontrer expérimentalement les effets des psychotropes avant leur emploi en clinique. Ainsi l'activité antipsychotique est démontrée par les tests de stéréotypie à l'apomorphine et à l'amphétamine. L'action sédatrice est mise en évidence par la diminution de l'activité motrice chez la souris, l'inhibition de la bataille électrique chez la souris, la potentialisation de la narcose à l'hexobarbital chez la souris et le rat. Les effets secondaires initiaux d'asthénie et de somnolence sont prévus par le test de la traction chez la souris. Les effets secondaires extrapyramidaux sont décelés par le test de la catalepsie. Les effets secondaires neurovégétatifs sont détectés par les effets adrénolytiques α sur le système cardio-vasculaire du chien.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont difficiles. Ils doivent être effectués avec l'aide de statisticiens et de cliniciens pour grouper les malades selon leur affection, leur âge, leur sexe. Il faut distinguer entre patients névrotiques et psychotiques, entre les dépressions exogènes (accident, deuil) et les dépressions endogènes. On opère en double aveugle : un premier groupe de patients reçoit le médicament étudié, un second groupe reçoit un placebo ou un médicament de référence. Ni l'observateur ni le patient ne connaissent la médication exacte. La clé de distribution est entre les mains du pharmacien de l'hôpital. Au bout d'un certain temps, on inverse la distribution de façon que chaque patient soit son propre témoin (technique dite du cross-over). Des fiches d'interrogatoire sont remplies par les patients ou les cliniciens sur lesquelles sont portées les impressions ressenties par les patients : humeur dépressive, sentiment de culpabilité, insomnie initiale, insomnie tardive, ralentissement de l'activité, anxiété psychique, anxiété somatique, symptômes somatiques généraux, symptômes gastro-intestinaux, perte de poids, etc.

On utilise des échelles de comportement (Hamilton, Zung) en notant les symptômes en nuls, modérés, nets et sévères.

Malgré ces précautions on découvre de 30 à 40 % d'effets placebo, 25 % d'absence d'effets et seuls 30 à 35 % des patients réagissent réellement.

Les recherches cliniques sont complétées par des études sur la biodisponibilité et l'élimination des agents psychotropes et par l'appréciation des effets secondaires.

IV

Médicaments des affections
cardio-vasculaires

Un grand nombre de médicaments actifs sur le système cardio-vasculaire ont été étudiés dans la rubrique réservée aux médicaments du système nerveux autonome car leur action s'exerce par l'intermédiaire de ce dernier. Nous regrouperons dans cette partie les médicaments agissant sur le cœur et sur les vaisseaux c'est-à-dire les cardiotoniques, les antiarythmiques, les antiangoreux, les antihypertenseurs.

Leur mécanisme d'action fait intervenir les transferts ioniques, sodium, potassium, calcium ainsi que les transmissions cholinergique, adrénergique et peptiderique (angiotensine).

24 | CARDIOTONIQUES

Plusieurs types de médicaments améliorent le fonctionnement cardiaque : les cardiotoniques, les antiarythmiques, les antiangoreux, les analeptiques cardiaques.

Les cardiotoniques améliorent la contraction et le débit cardiaques dans l'insuffisance cardiaque. Leur action tonicardiaque est caractérisée par le ralentissement, le renforcement et la régularisation des battements cardiaques. La similitude de leur structure et de leur activité pharmacodynamique en font un groupe très homogène de médicaments ; ce sont des hétérosides non azotés constitués par l'association d'une fonction osidique et d'une génine aglycone formée d'une molécule stéroïdique accouplée à un cycle lactonique insaturé pentagonal (cardénolide) ou hexagonal (bufadiénolide). On distingue les cardiotoniques majeurs dérivés de la digitale et du strophanthus et les cardiotoniques mineurs dérivés de la scille, du muguet, de l'adonis, de l'aubépine, du laurier-rose.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Les propriétés physiologiques cardiaques caractérisées par l'automatisme dépendent du fonctionnement du myocarde, du tissu nodal et de l'innervation intrinsèque.

Le myocarde est doué de contractilité et de tonicité. La première propriété correspond à la fonction inotrope dont dépend le débit cardiaque. La seconde relative au tonus cardiaque pendant la diastole est appelée fonction tonotrope.

Le tissu nodal est caractérisé par son excitabilité, sa rythmicité, sa conductibilité. La première dépend de la période réfractaire cardiaque, elle est appelée fonction bathmotrope. La seconde est la fonction chronotrope dont dépend la fréquence cardiaque. La troisième correspond à la fonction dromotrope : la conductibilité est orientée depuis la région du sinus jusqu'à la pointe du cœur.

L'innervation extrinsèque comprend des nerfs cardio-accélérateurs et des nerfs cardio-inhibiteurs. Les fibres cardio-accélératrices proviennent du sympathique cervical. Leur stimulation provoque des effets chronotrope, inotrope, dromotrope positifs, un effet bathmotrope négatif, un effet tonotrope positif ou négatif selon les espèces. Les fibres cardio-inhibitrices proviennent du parasympathique bulbaire et suivent le trajet du nerf pneumogastrique. Leur stimulation entraîne des effets chronotrope, inotrope, dromotrope, tonotrope négatifs et un effet bathmotrope positif.

L'innervation cardiaque extrinsèque est sous la dépendance de stimuli provenant du sinus carotidien qui suivent le trajet du nerf de Hering et provenant de la crosse aortique qui empruntent la voie du nerf de Ludwig-Cyon. Une chute de la pression artérielle dans les sinus provoque une cardio-accélération et une

vasoconstriction. Un accroissement de pression détermine une bradycardie et une vasodilatation.

Le travail cardiaque normal est dépensé en éjectant une certaine quantité de sang, contre la pression régnant dans l'aorte et en imprimant à la masse sanguine une certaine vitesse. Starling a énoncé les lois du fonctionnement du cœur. Ce travail T du cœur dépend du volume d'éjection systolique ES , de la pression artérielle moyenne PA , de la masse de sang éjectée m et de la vitesse acquise v :

$$T = ES \times PA + 1/2 mv^2$$

Le débit cardiaque DC est le produit du volume d'éjection systolique ES par la fréquence cardiaque F :

$$DC = ES \times F$$

Il dépend de la résistance périphérique vasculaire RPV et de la pression artérielle moyenne PA :

$$DC = \frac{PA}{RPV}$$

L'efficacité cardiaque est le rapport du travail cardiaque au volume d'oxygène consommé.

Le débit cardiaque dépend donc de la vigueur de la contraction cardiaque, du volume ventriculaire, du retour de sang veineux, du temps de remplissage, de la pression aortique au moment de la systole. L'augmentation du volume du sang entraîne une augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle. Une altération cardiaque amènera une stase veineuse et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire.

Altérations pathologiques de la fonction cardiaque

Les altérations pathologiques justiciables des cardiotoniques sont les insuffisances valvulaires, mitrale et aortique, l'insuffisance cardiaque, l'asystolie, les troubles du rythme supraventriculaires.

Dans l'insuffisance mitrale, les valvules mitrales ne se ferment plus complètement; au moment de la systole ventriculaire le sang reflue en partie dans l'oreillette gauche au lieu d'être poussé en totalité dans l'aorte. Il en résulte une pression veineuse pulmonaire accrue, une hypertrophie ventriculaire droite, une dilatation cardiaque droite : c'est le « cœur pulmonaire ».

L'insuffisance aortique est causée par une fermeture incomplète des valvules sigmoïdes. Le sang ne passe pas totalement dans l'aorte et reflue dans le ventricule gauche. On observe une hypertrophie ventriculaire gauche pour compenser le débit cardiaque insuffisant. À l'hypertrophie réactionnelle de compensation fait suite une dilatation paralytique : c'est la décompensation. Il en résulte de la fatigue, de la cyanose, de la dyspnée, de l'œdème, de la tachycardie et de la congestion hépatique.

Les asystolies sont caractérisées par une systole incomplète. Elles sont la cause de l'insuffisance cardiaque, droite, gauche ou totale. Lorsque la systole est incomplète, la pression dans les oreillettes et les ventricules demeure importante

pendant la diastole : c'est le résidu diastolique. Le débit cardiaque est diminué, les territoires vasculaires insuffisamment irrigués sont en anoxie partielle, la vitesse sanguine est diminuée, la stase veineuse est importante. La pression artérielle dans les vaisseaux rénaux est insuffisante; la filtration glomérulaire est diminuée; la diurèse est abaissée; on observe une rétention d'eau et un œdème des membres inférieurs. La masse sanguine augmente et entraîne une dyspnée et un risque d'œdème pulmonaire. L'insuffisance du flux plasmatique rénal détermine l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone d'où la sécrétion d'aldostérone qui favorise la rétention du sodium et accroît encore l'œdème. Le système sympathique est excité, les vaisseaux sont contractés, le travail du cœur est accru pour forcer la résistance vasculaire périphérique.

Le débit cardiaque étant insuffisant, le cœur cherche à compenser cette déficience par une accélération : la tachycardie de compensation. Les troubles du rythme peuvent aller jusqu'à l'arythmie avec disparition de l'onde P à l'électrocardiogramme. Le rythme des oreillettes peut être trop rapide et n'être pas suivi par les ventricules : c'est le flutter auriculaire.

Le cœur compense ces altérations lorsque ses réactions d'adaptation permettent une irrigation normale des tissus au repos et au cours d'un léger effort.

CARDIOTONQUES MAJEURS

Les cardiotoniques majeurs sont retirés : de la digitale pourprée, *Digitalis purpurea*, Scrofulariacée, pour la digitoxine (anciennement Digitaline découverte par Nativelle) et gitoxine; de la digitale laineuse, *Digitalis lanata* Scrofulariacée, pour l'acétyldigitoxine, l'acétylgitoxine, la digoxine, l'acétyldigoxine, le lanatoside C ou deslanoside; de divers *Strophantus*, Apocynacées, pour l'ouabaïne et la strophantine. Ils sont constitués d'une génine stéroïdique et de sucres (fig. 24.1).

La présence d'un OH en 14 est nécessaire à l'activité cardiotonique, de même que le cycle lactonique insaturé. Les génines sont moins actives que les hétérosides; les sucres, glucose et digitoxose, sont dépourvus d'activité par eux-mêmes mais modulent l'activité des hétérosides (fig. 24.2).

Digitoxine = 3 molécules de digitoxose + digitoxigénine

Lanata glucoside A = 1 molécule de glucose,
2 molécules de digitoxose, 1 molécule d'acétyldigitoxose + digitoxigénine

Lanata glucoside B = 1 molécule de glucose, 2 molécules de digitoxose,
1 molécule d'acétyldigitoxose + gitoxigénine

Lanata glucoside C = 1 molécule de glucose + 2 molécules de digitoxose,
1 molécule d'acétyldigitoxose + digoxigénine

Digoxine = 3 digitoxoses + digoxigénine

Fig. 24.1. Composition des hétérosides digitaliques.

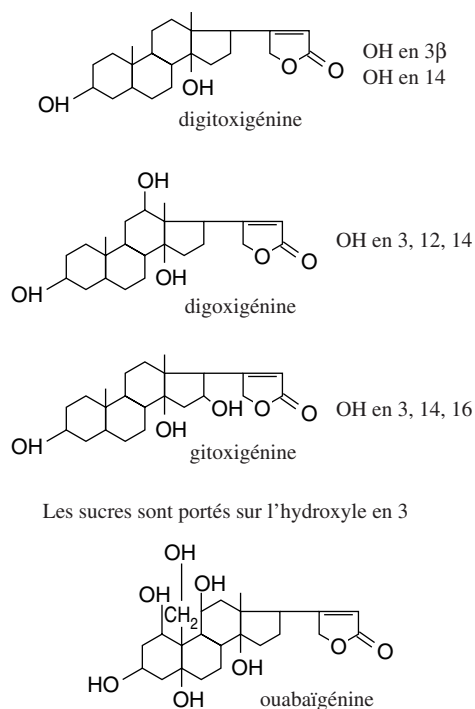


Fig. 24.2. Génines des hétérosides de la digitale et du strophantus.

Propriétés pharmacodynamiques des hétérosides cardiotoniques

Action sur le système cardio-vasculaire

Les cardiotoniques renforcent, ralentissent, régularisent le fonctionnement cardiaque par des actions sur la contractilité, le rythme, la conductibilité, l'excitabilité. Il en résulte chez l'insuffisant cardiaque une augmentation du débit cardiaque.

Sur la *contractilité*, l'effet est inotrope positif : la force des contractions est accrue. Chez le sujet normal on observe une diminution du débit d'éjection systolique, du volume ventriculaire, du retour veineux.

Chez l'insuffisant cardiaque, les cardiotoniques accroissent le débit d'éjection systolique, diminuent le résidu ventriculaire et le retour veineux. La contraction maximale est augmentée, ainsi que le tonus du cœur auparavant dilaté et hypotonique. La diminution du retour veineux a l'avantage de réduire la pression intra-auriculaire droite anormalement élevée dans le cœur défaillant. D'autre part, la résistance périphérique vasculaire est diminuée grâce à une vasodilatation artériolaire et à une vasodilatation veineuse.

Chez l'insuffisant, le travail et l'efficacité cardiaques sont améliorés, la force d'aspiration cardiaque est accrue, la masse sanguine des vaisseaux pulmonaires et des veines de la circulation générale est mobilisée. La pression intraventriculaire systolique est augmentée, la pression intra-auriculaire est diminuée, la pression artérielle différentielle est accrue. La surcharge cardiaque est réduite.

Sur le *rythme*, on observe un effet chronotrope négatif. Les cardiotoniques provoquent un réflexe vagal par sensibilisation des barorécepteurs cardio-aortiques et sinocarotidiens. Cette bradycardie est abolie par l'atropine. La bradycardie résulte également d'une baisse du tonus sympathique. À forte dose, la bradycardie est due à une action directe sur le cœur.

Sur la *conductibilité*, l'effet dromotrope est négatif. Les cardiotoniques diminuent la conductibilité du nœud sinoauriculaire de Keith et Flack et du faisceau de His. Ils bloquent la conduction auriculo-ventriculaire au niveau du nœud de Tawara. À dose toxique survient une dissociation auriculo-ventriculaire, avec éventuellement des blocs de branches. L'électrocardiogramme est modifié sous imprégnation digitalique. L'espace QT est raccourci. Le segment ST prend un aspect cupuliforme.

Sur l'*excitabilité*, l'effet bathmotrope est négatif. Les cardiotoniques allongent la période réfractaire du nœud sinoauriculaire et du faisceau de His. À dose élevée, ils raccourcissent la période réfractaire des tissus auriculaires et ventriculaires, ils favorisent la naissance de «pacemakers» ou «entraîneurs» ectopiques et d'hétérotopies ventriculaires.

Action sur le rein

Les cardiotoniques provoquent une diurèse aqueuse et sodique chez le cardiaque par amélioration de la pression artérielle dans le glomérule. Ils augmentent le débit sanguin rénal et la vitesse de filtration glomérulaire.

Le sodium est excrété par suite de l'inhibition de l'ATP-ase membranaire sodium-potassium dépendante. Les échanges entre le sodium et le potassium dans le segment proximal du tube contourné sont inhibés.

À forte dose, les cardiotoniques inhibent l'excrétion du sodium.

Action sur les fibres lisses

Les hétérosides cardiotoniques sont contracturants des fibres lisses du tractus gastro-intestinal, des bronches et de l'utérus à dose toxique par un mécanisme d'accroissement des mouvements transmembranaires du calcium et d'inhibition des transports de sodium et de potassium. L'ATP-ase membranaire est inhibée.

Action toxique

Les cardiotoniques sont dangereux parce qu'ils s'accumulent et que la marge de sécurité entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible. Ils entraînent des extrasystoles, des rythmes bigéminés (systole + extrasystole), des blocs auriculo-ventriculaires.

L'intoxication est favorisée par le calcium, retardée par le potassium.

La mort survient par arrêt cardiaque en fibrillation ventriculaire.

Effets secondaires

Les cardiotoniques peuvent causer des nausées, des vomissements, des diarrhées. Ils peuvent provoquer des troubles nerveux, des céphalées, des hallucinations. Ils induisent de l'anorexie.

Mécanismes d'action des cardiotoniques

Deux mécanismes peuvent être invoqués, l'un électrophysiologique, l'autre biochimique. Aux doses thérapeutiques les hétérosides cardiotoniques raccourcissent la deuxième phase de repolarisation de la membrane de la cellule myocardique. Ils accélèrent les mouvements transmembranaires de calcium.

Aux doses toxiques ils diminuent la hauteur de dépolarisation du myocarde, raccourcissent le plateau de repolarisation. À l'électrocardiogramme, on observe la sous-déivellation du segment ST, la réduction ou l'inversion de l'onde T.

Les cardiotoniques provoquent une perte de potassium intracellulaire par inhibition de l'ATP-ase membranaire sodium-potassium dépendante. La perte de potassium est compensée par une entrée accrue de sodium. La pompe à sodium a tendance à refouler le sodium hors de la cellule. Le transport actif de potassium fait entrer le potassium dans la cellule. Ces deux transports ont besoin d'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP sous l'influence de l'ATP-ase, elle-même inhibée par les cardiotoniques.

L'effet thérapeutique paraît être dû à l'accroissement des mouvements transmembranaires du calcium. L'augmentation de concentration intracellulaire de calcium ionique au niveau des fibres d'actomyosine renforce ainsi les contractions.

Pharmacocinétique des hétérosides cardiotoniques

L'absorption gastro-intestinale est lente pour la digitoxine. L'ouabaïne rapidement hydrolysée est réservée à la voie intraveineuse.

Dans le sang les hétérosides se fixent sur la sérumalbumine de façon importante pour la digitoxine, moyenne pour la digoxine, nulle pour l'ouabaïne. La phase de disparition dans le sang est plus longue pour la digitoxine que pour l'ouabaïne. La concentration thérapeutique en digitoxine est de 10 à 40 ng/ml, la concentration toxique est atteinte au-dessus de 45 ng/ml. Elle est déterminée par dosage radio-immunologique.

Les hétérosides se fixent dans le foie, le rein, l'intestin, le myocarde. Les échanges sont constants entre les organes. Les hétérosides sont métabolisés dans le foie par hydroxylation en position 12, par hydrolyse de la liaison osidique, par réduction du cycle lactonique, par épimérisation de l'hydroxyle

en 3 de la position β à la position α inactive, par formation de sulfo- et de glycuconjugués.

Les hétérosides cardiotoniques sont principalement excrétés par l'urine. Ils peuvent également être excrétés par la bile plus lentement pour les moins polaires (digitoxine), plus rapidement pour les plus polaires (ouabaine).

On a observé une corrélation entre leur demi-vie biologique et la durée de leur effet thérapeutique. 7 jours pour la digitoxine dont la demi-vie est de 110 h, 2 jours pour la digoxine (demi-vie de 33 heures), 1 jour pour l'ouabaine (demi-vie de 6 heures).

L'effet thérapeutique n'est pas immédiat et demande une certaine latence pour se produire (tableau 24.I).

Tableau 24.I. Posologie et effet comparé des hétérosides cardiotoniques.

	Voie	Latence	Effet maximal	Durée d'action (en jours)	Dose d'entretien (en mg)
Digitoxine	per os	2 heures	10 heures	10	0,4-0,8
Digoxine	per os	1 heure	6 heures	2	0,25-1
Ouabaine	IV	5 minutes	1 heure	1	0,25
Deslanoside	IV	20 minutes	4 heures	6	0,4-0,8

Indications thérapeutiques

Les hétérosides cardiotoniques sont prescrits dans le traitement des troubles du rythme (tachycardie nodale, flutter, fibrillation auriculaire) et dans le traitement des insuffisances cardiaques en association avec les diurétiques. Ils sont contre-indiqués dans la tachycardie ventriculaire.

On administre la digitoxine en cure d'entretien aux doses orales de 0,4 à 0,8 mg/j, la digoxine aux doses de 0,12 à 0,25 mg. Cette dernière tend à supplanter la première, car son maniement est plus facile. L'ouabaine est administrée en urgence ou en dose d'entretien par voie intraveineuse (0,25 mg) dans l'insuffisance ventriculaire gauche à forme paroxystique, dans l'œdème aigu du poumon.

La digitalisation peut s'effectuer soit rapidement en 3 prises en 36 heures, soit progressivement par un emploi prolongé des doses d'entretien, soit en deux phases l'une d'attaque de 5 jours, l'autre d'entretien.

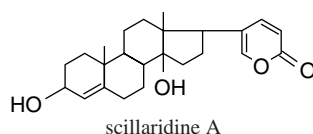
Les cures digitaliques doivent être discontinuées.

La digoxine et le digitoxine sont retenues sur les listes des médicaments essentiels de l'OMS.

En cas de surdosage on observe de la bradycardie, des extrasystoles, de l'arythmie, de la dissociation auriculo-ventriculaire ou une tachycardie paradoxale qui sont des indications d'arrêt du traitement.

CARDIOTONQUES MINEURS

La scille, *Urginea scilla*, Liliacée, contient deux hétérosides, les scillarènes A et B qui s'hydrolysent en **scillaridine** A et B et en deux sucres, glucose et rhamnose.



Le scillarène B possède sur le cœur une action inotrope aussi intense et aussi rapide que l'ouabaïne. Il se fixe sur le myocarde plus que l'ouabaïne et moins que la digitoxine. Les actions dromotrope et bathmotrope sont discrètes. L'action chronotrope négative, bradycardisante, est peu marquée.

L'action diurétique résulte de l'augmentation du débit sanguin, de la vasodilatation rénale, et de l'inhibition de l'ATP-ase membranaire sodium-potassium dépendante du tubule proximal. La diurèse est aqueuse, chlorurée, azotée.

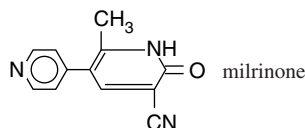
La scille et ses dérivés ont été utilisés comme tonicardiaques dans les insuffisances cardiaques, les intolérances aux digitaliques, les arythmies, chez le sujet âgé.

On a utilisé d'autres plantes à hétérosides cardiotoniques : l'*Adonis vernalis* (Adonidocide, adonivernoside), le muguet (convallamarine, convallatoxine), le laurier-rose (nérine, oléandrine), le *Thevetia nerifolia* (thévéatine), l'*Apocynum cannabinum* (cymarine).

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE

Les phosphodiéstérases constituent une famille d'isoenzymes allant de la classe I à la classe XI. Dans le cœur, on trouve l'isoenzyme de classe III. Rappelons que les méthylxanthines inhibent les phosphodiéstérases, accélèrent le cœur, dilatent les vaisseaux sanguins et les bronches (voir p. 201). On a recherché des inhibiteurs de la phosphodiéstérase plus spécifiques que les méthylxanthines.

La **milrinone**, *Corotrope*, est un inhibiteur de la phosphodiéstérase du myocarde. Elle entraîne une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire et détermine un effet inotrope positif sans effet chronotrope significatif. Elle diminue les résistances vasculaires périphériques et est vasodilatatrice. Elle est réservée au traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive, en perfusion intraveineuse lente.



Rappelons que le **sildénafil**, *Viagra*, prescrit dans les troubles de l'érection, est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de classe V. Cependant, il est contre-indiqué chez les insuffisants cardiaques (voir p. 252). La **tadalafil**, *Cialis*, le **vardénafil**, *Levitra*, ont les mêmes indications.

Méthodes d'étude des cardiotoniques

On distingue les essais *in vitro*, les essais *in vivo* et les essais de toxicité.

In vitro

- Cœur isolé de grenouille. Sur le cœur isolé de grenouille, perfusé par du liquide de Ringer, on observe un effet inotrope positif et chronotrope négatif. La systole s'accroît mais devient incomplète. La pointe du ventricule demeure contractée pendant la diastole, les oreillettes prennent un aspect dilaté. À dose répétée, l'amplitude des battements diminue; on constate une dissociation auriculo-ventriculaire; le cœur s'arrête en systole.
- Oreillette isolée de lapin. Sur l'oreillette isolée de lapin placée dans un bain de liquide de Tyrode on enregistre les mouvements spontanés. La hauteur des contractions diminue par suite de fatigue. Les cardiotoniques rétablissent passagèrement la hauteur des contractions.
- Muscle papillaire de chat. Le muscle papillaire de chat, placé dans un bain physiologique est stimulé électriquement. Il se contracte mais il est assujéti à une force de rappel (ressort) qui entraîne une fatigue rapide. Les cardiotoniques rétablissent la hauteur initiale des contractions.

In vivo

- Préparation cœur-poumon de Starling. On détourne la circulation générale d'un chien vers un appareil qui permet de modifier la résistance vasculaire périphérique. On mesure la pression sanguine dans l'aorte et dans l'oreillette droite. On fait varier la masse sanguine admise au cœur. Le chien soumis à la respiration artificielle, répond selon les lois de Starling, les cardiotoniques renforcent la systole.
- Sur animal entier. On étudie les effets sur le cœur *in situ* du chien, du chat, du lapin. Les digitaliques provoquent un accroissement de la contractilité cardiaque, un ralentissement des battements mais pas d'accroissement du débit cardiaque, qui est l'effet essentiel tonicardiaque thérapeutique.

Toxicité

L'effet pharmacodynamique étant proche de l'effet toxique, on a pendant longtemps évalué l'activité cardiotonique par détermination de la toxicité aiguë des digitaliques.

Sur la grenouille, on a déterminé la dose létale 50 après injection dans le sac lymphatique ventral de la préparation à l'étude.

234 *Cardiotoniques*

Sur le cobaye on a déterminé la dose minimale mortelle, par perfusion intraveineuse lente en 20 minutes. La dose minimale mortelle est de 0,420 mg/kg pour la digitoxine; 0,100 mg/kg pour l'ouabaïne; 0,145 mg/kg pour le scillaren A; 0,146 mg/kg pour la cymarine; 0,080 mg/kg pour la convallatoxine.

25 | ANTIARYTHMIQUES

Les antiarythmiques sont des médicaments qui s'opposent aux arythmies cardiaques et régularisent le fonctionnement du cœur en agissant sur la naissance et la conduction de l'influx nerveux intracardiaque dans le tissu nodal et sur la période réfractaire des cellules myocardiques.

Les antiarythmiques sont encore appelés antifibrillants parce qu'ils s'opposent à la fibrillation auriculaire.

Ils sont utilisés dans la prophylaxie des arythmies (après infarctus récent), dans le traitement des arythmies, dans le traitement d'entretien après fibrillation ventriculaire traitée par électrochoc.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

L'automaticité, l'excitabilité, la période réfractaire, la conduction cardiaque peuvent être impliquées dans les mécanismes physiopathologiques des arythmies.

Rythmicité normale

Le rythme cardiaque est assuré par le fonctionnement du tissu nodal : nœud sinusal de Keith et Flack, nœud auriculo-ventriculaire de Tawara, faisceau de His et cellules de Purkinje (fig. 25.1).

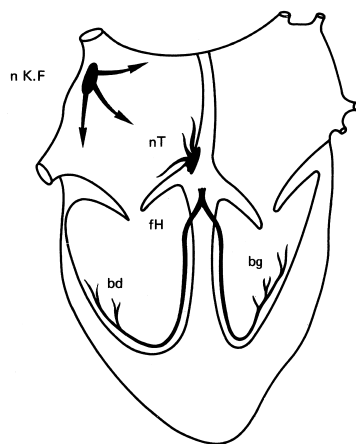


Fig. 25.1. Schéma de la conduction intracardiaque.

nKF : nœud de KEITH et FLACK ; nT : nœud de TAWARA ; fH : faisceau de HIS ; bg : branche gauche ; bd : branche droite.

L'automaticité est commandée par la dépolarisation rythmique du tissu nodal au niveau du nœud de Keith et Flack. En effet on reconnaît 5 phases dans le potentiel d'action d'une cellule nodale (fig. 25.2) :

- une phase 0 de dépolarisation rapide avec entrée du sodium, potentiel de -60 mV à $+30$ mV ;
- une phase 1 de repolarisation rapide, potentiel de $+30$ mV à $+10$ mV ;
- une phase 2 de repolarisation lente en plateau avec entrée du calcium, potentiel de $+10$ mV à $+8$ mV ;
- une phase 3 de repolarisation progressive avec sortie du potassium, potentiel de $+8$ mV à -95 mV ;
- une phase 4 de dépolarisation diastolique lente, potentiel de -95 mV à -60 mV.

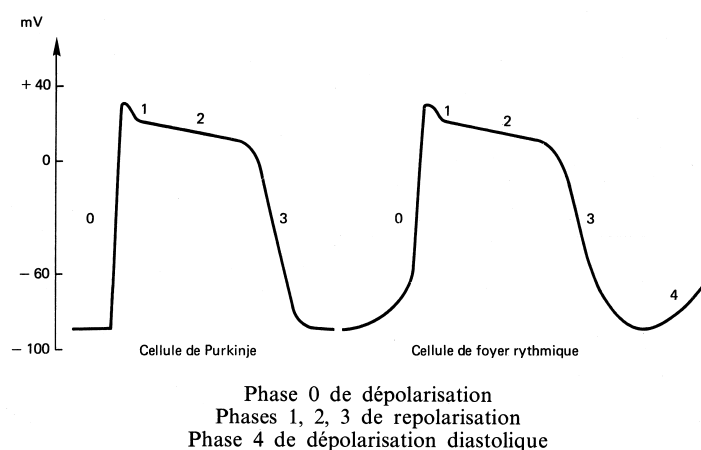


Fig. 25.2. Potentiel d'action de la cellule de Purkinje et de la cellule du foyer rythmique.

Le potentiel de -95 mV est dit potentiel de repos. Le potentiel de -60 mV est le potentiel seuil d'excitabilité qui déclenche la réponse propagée.

Le rythme cardiaque est sous la dépendance de la vitesse de dépolarisation et de repolarisation des cellules du foyer rythmique.

Pendant le développement du potentiel d'action la cellule devient inexcitable, c'est la période réfractaire. La période réfractaire totale s'étend entre deux potentiels de repos. On reconnaît la période réfractaire absolue qui s'étend du potentiel de repos au potentiel de demi-repolarisation pendant les phases 0, 1, 2 et 3, la période réfractaire effective qui s'étend du potentiel de repos au potentiel seuil, la période réfractaire relative qui s'étend du potentiel de demi-repolarisation au potentiel de repos pendant la phase 3 (fig. 25.3).

Une cellule cardiaque excitée qui reçoit une nouvelle stimulation pendant la période réfractaire absolue ne peut être stimulée. Une nouvelle stimulation atteignant la cellule cardiaque pendant la période réfractaire relative, détermine une dépolarisation de moindre intensité. Le phénomène de dépolarisation diastolique ne s'observe que dans les cellules des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire.

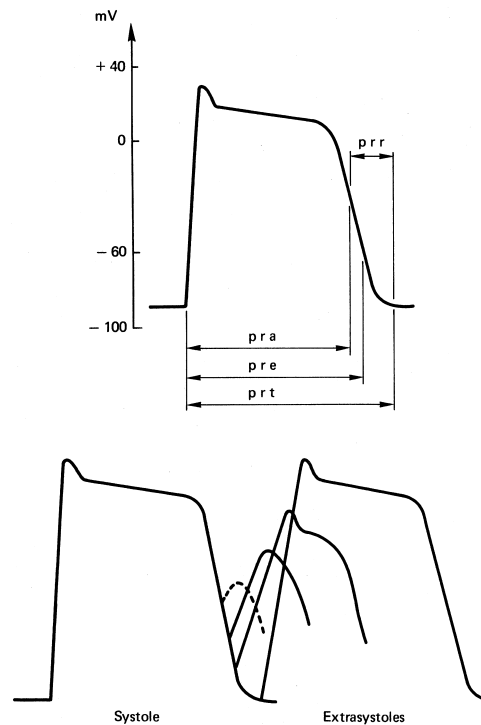


Fig. 25.3. Périodes réfractaires et extrasystoles.

pra : période réfractaire absolue ; *pre* : période réfractaire effective ; *p r t* : période réfractaire totale ; *prr* : période réfractaire relative.

Les autres cellules cardiaques ne présentent que 4 phases dans le potentiel d'action : les phases 0, 1, 2 et 3. Lorsque le potentiel a atteint -95 mV la cellule reste au repos (voir fig. 25.2). À ce stade, elle est stimulable.

Les cellules cardiaques suivent le rythme du nœud sinusal et les variations du potentiel d'action sont rythmiques, la dépolarisation gagnant de proche en proche les oreillettes, le nœud de Tawara, le faisceau de His. La propagation de la dépolarisation est suivie de la propagation de la période réfractaire.

À la faveur de certaines altérations, des cellules cardiaques qui ne devraient présenter que des potentiels de repos stables pendant la diastole, se mettent à fonctionner comme les cellules nodales. Elles créent des foyers ectopiques d'automatisme, le potentiel d'action propagé peut atteindre des cellules cardiaques pendant la période réfractaire relative et entraîner des systoles prématurées, des extrasystoles avec rythme bigéminé ou trigéminé ou simplement des tachycardies supraventriculaires ou ventriculaires.

La vitesse de la conduction cardiaque est dépendante de la vitesse de propagation de la dépolarisation et de la période réfractaire. Le raccourcissement de la

période réfractaire dans l'oreillette peut amener un trouble de la conduction qui fait appel au mouvement circulaire de Lewis. L'influx revient à la région de départ après la fin de la période réfractaire. La diminution de la vitesse de propagation de l'influx dans une portion du cœur détourne cet influx et peut le faire revenir à son point de départ (phénomène de réentrée). Ce phénomène de réentrée est dû à une hétérogénéité de la conduction à travers les cellules cardiaques. Cette hétérogénéité est responsable des arythmies.

Altérations de la rythmicité normale

Les modifications de la rythmicité proviennent d'altérations anatomiques, d'ischémies myocardiques, d'actions médicamenteuses.

On distingue deux classes d'arythmies : les arythmies actives, les arythmies par trouble de conduction.

Les arythmies actives résultent de décharges de foyers ectopiques : extrasystoles, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire. Elles peuvent être causées par une hypoxie locale, l'étirement, une intoxication aux digitaliques ou aux catécholamines.

Les arythmies par troubles de la conduction comprennent le flutter, la fibrillation auriculaire, l'arythmie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire.

Le flutter est une tachycardie auriculaire. Les oreillettes battent de façon synchrone à une fréquence de 200 à 300 par minute alors que les ventricules ne battent qu'à une fréquence de 120 à 140 par minute. Un ou deux battements auriculaires ne sont pas suivis de battements ventriculaires.

La fibrillation auriculaire est caractérisée par des contractions désordonnées des fibres auriculaires qui battent à la fréquence de 450 par minute et n'ont aucune efficacité propulsive sur le sang contenu dans les oreillettes. Celles-ci sont en diastole fonctionnelle.

La fibrillation auriculaire entraîne l'arythmie ventriculaire.

La fibrillation ventriculaire est caractérisée par des contractions désordonnées des cellules myocardiques. Elle est rapidement fatale. La fibrillation ventriculaire est interrompue par des secousses électriques (5 à 6 chocs de 1/10 de seconde avec une intensité de 2 ampères à un intervalle de 1/5 de seconde). Après une fibrillation ventriculaire accidentelle, au cours d'une opération chirurgicale, par exemple, le patient est traité par des antiarythmiques.

PRINCIPAUX ANTIARYTHMIQUES

De nombreuses substances sont capables de prévenir la fibrillation induite expérimentalement chez l'animal : anesthésiques locaux, antihistaminiques, spartéine, quinine, quinidine, bêtabloquants, sels de magnésium et de calcium.

Parmi ces substances quelques-unes ont été retenues pour leur effet thérapeutique antiarythmisant.

On peut distinguer deux grands groupes : les antiarythmiques actifs principalement sur les arythmies auriculaires : quinidine, amiodarone, vérapamil, bêtabloquants ; les antiarythmiques actifs sur les arythmies d'origine ventriculaire : procainamide, lidocaïne.

Fondée sur le mécanisme d'action des antiarythmiques : stabilisation de la membrane cellulaire, variation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire, action sur le tonus sympathique, la classification de Vaughan-Williams prévaut.

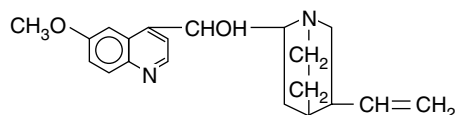
Elle distingue les antiarythmiques de classe I, II, III et IV.

- La classe I a été fractionnée en sous-classe I A : quinidine, disopyramide, procainamide ; sous-classe I B : phénytoïne, lidocaïne, mexilétiline ; sous classe I C : cibenzoline, flécaïnide, propafénone.
- La classe II est constituée des bêtabloquants préconisés comme antiarythmiques.
- La classe III comprend un bêtabloquant, le sotalol et l'amiodarone.
- La classe IV réunit les antagonistes calciques : vérapamil et diltiazem.

Classe I

Sous-classe I A : allongement de l'espace QT

☐ Quinidine



La quinidine est l'isomère droit de la quinine. Elle est tenue comme médicament essentiel par l'OMS. Elle est représentative de la classe I A des antiarythmisants.

– **Action sur le système nerveux central.** La quinidine stimule puis déprime les centres nerveux. Elle est faiblement analgésique et antipyrétique.

– **Action sur le système nerveux autonome.** La quinidine est parasympatholytique et faiblement adrénolytique alpha.

– **Action sur le système cardio-vasculaire.** La quinidine a un effet chronotrope et inotrope négatif. Elle allonge la période réfractaire, diminue la fréquence des stimulations anormales des oreillettes.

Elle a un effet dromotrope négatif. Elle ralentit la conduction cardiaque, arrête les stimulations anormales des oreillettes au niveau du nœud de Tawara. Elle favorise la création de nouveaux foyers rythmiques, de nouveaux blocs, de nouvelles arythmies.

La quinidine possède une action bathmotrope négative. Elle diminue l'excitabilité cardiaque et les hétérotopies ventriculaires. Elle ralentit la dépolarisation diastolique dans les cellules du tissu conducteur mais non dans le nœud sinoauriculaire.

La quinidine diminue la vitesse maximale de dépolarisation de la phase 0 du potentiel d'action myocardique. Elle augmente la durée du potentiel d'action. Le rapport de la durée de la période réfractaire effective à la durée du potentiel d'action est accru, ce qui met fin aux phénomènes de réentrée. Sur l'électrocardiogramme on observe des allongements des espaces PR, QRS et surtout QT, l'espace ST restant normal. L'allongement QR est une conséquence de l'augmentation de la durée du potentiel d'action.

La quinidine diminue la perméabilité membranaire aux ions potassium (sortie) et sodium (entrée). Elle diminue la quantité de sodium disponible pour la dépolarisation membranaire. Elle stabilise la membrane cellulaire.

Sur les vaisseaux, la quinidine est dilatatrice et entraîne une hypotension. Elle ne modifie pas la circulation coronaire.

Aux doses toxiques, elle déprime le cœur par une inhibition de la pénétration du calcium.

– **Action sur les muscles striés.** La quinidine allonge la période réfractaire des muscles squelettiques, elle améliore leur contraction, mais elle est légèrement curarisante.

– **Action sur le tube digestif.** Elle est irritante, provoque des nausées, des vomissements, des diarrhées.

– **Autres actions.** Elle entraîne des contractions utérines. Elle est schizonticide.

• Indications thérapeutiques

La quinidine est indiquée dans la tachycardie paroxystique supraventriculaire, le flutter après digitalisation, la fibrillation auriculaire. Elle est administrée aux doses orales quotidiennes de 0,5 à 1 g pendant 7 à 10 jours, séparées par deux à trois semaines de repos pendant lesquels on donne un digitalique. La quinidine est également prescrite dans les crampes nocturnes et la myotonie.

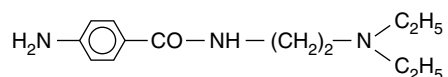
La quinidine peut entraîner des troubles digestifs (vomissements, diarrhées), des accidents de sensibilisation allergique (hypotension, éruption cutanée), des accidents par surdosage : dissociation auriculo-ventriculaire, blocs de branche, extrasystoles, tachycardie ventriculaire, des embolies par mobilisation d'un caillot de sang demeuré dans les oreillettes non fonctionnelles. On a signalé des tachyarythmies ventriculaires préfibrillatoires dites « torsades de pointes » favorisées par l'hypokaliémie (salidiurétiques) ou par l'association à d'autres médicaments comme la vincamine, le sultopride, l'érythromycine, etc.

• Pharmacocinétique

La quinidine est facilement absorbée par le tube digestif. Elle se fixe sur les protéines plasmatiques, se concentre dans les reins, le foie, les surrénales et relativement peu dans les muscles et le cœur.

Elle est métabolisée en 2-hydroxy-quinidine et elle est excrétée dans l'urine sous forme native et sous forme métabolisée. L'alcalinisation de l'urine diminue cette excrétion et potentialise les effets de la quinidine.

❑ Procaïnamide



La procaïne, anesthésique local, possède des propriétés antiarythmisantes, mais comme elle est rapidement hydrolysée par la procaïne-estérase, son emploi a été abandonné.

Le procaïnamide, anesthésique local faible, est utilisé comme antiarythmisant dans les troubles d'origine ventriculaire.

Le procaïnamide diminue l'automaticité, l'excitabilité, la vitesse de conduction cardiaque. Il augmente la période réfractaire et la durée du potentiel d'action. C'est un stabilisant de la membrane cellulaire. Il est parasympatholytique. Il est placé en classe I A selon les critères de Vaughan-Williams.

Il est fréquemment utilisé en anesthésiologie pour supprimer une tachyarythmie ventriculaire induite par l'anesthésie ou des manœuvres opératoires sur le cœur, les gros vaisseaux, les poumons. L'administration est alors intraveineuse (0,1 à 1 g) avec risque d'hypotension et de collapsus cardio-vasculaire.

En traitement prolongé, le procaïnamide suscite des incidents sanguins (éosinophilie, agranulocytose), une intolérance digestive (diarrhées, vomissements); des incidents cardiaques sont à craindre en cas de surdosage : fibrillations, asystolie.

Le procaïnamide est sur la liste de l'OMS.

On l'utilise aux doses orales journalières de 0,5 à 1 g toutes les 3 à 4 heures dans l'hyperexcitabilité, les extrasystoles et les tachycardies ventriculaires.

Le **disopyramide**, *Rythmodan*, aux propriétés proches de la quinidine, classée en I A, est utilisé en IV, 1,5 mg/kg, dans les arythmies ventriculaires et les arythmies d'origine digitalique.

Sous-classe I B : raccourcissement de l'espace QT

❑ Diphénylhydantoïne, phénytoïne

La phénytoïne est un antiepileptique qui a suscité de l'intérêt comme antiarythmique classé en I B selon Vaughan-Williams.

Elle diminue l'automaticité, la durée du potentiel d'action, la période réfractaire. Elle augmente l'excitabilité et la vitesse de conduction.

La vitesse de dépolarisation diastolique est diminuée. La phase 2 du potentiel d'action est raccourcie par une action sur l'entrée du calcium.

Le rapport de la durée de la période réfractaire effective à la durée du potentiel d'action est augmenté, ce qui a pour effet d'interrompre les réentrées.

242 Antiarythmiques

La phénytoïne est surtout efficace dans les arythmies ectopiques ventriculaires d'origine digitalique, chirurgicale ou après infarctus. Elle est administrée par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg. La diphénylhydantoïne déprime l'automatisme ventriculaire et l'augmentation de la conduction auriculo-ventriculaire déterminées par une cure digitalique, mais elle ne touche pas à l'effet inotrope.

Le phénytoïne est inefficace dans le flutter et le fibrillation auriculaire.

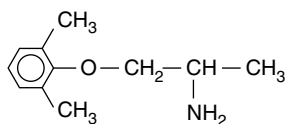
❑ Lidocaïne

Inscrite sur la liste de l'OMS, la lidocaïne est un anesthésique local, également utilisé comme antiarythmiant par voie IV en perfusion, aux doses de 0,050 à 0,200 g, dans les arythmies ventriculaires de l'infarctus et les arythmies induites par les digitaliques.

Elle diminue l'automatisme cardiaque, raccourcit la durée du potentiel d'action et la période réfractaire. Ces actions sont à rapprocher de celles de la diphénylhydantoïne et la placent en classe I B.

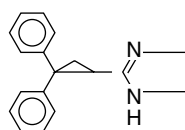
De plus elle est vasodilatatrice. Elle peut entraîner des convulsions, un coma.

La **mexilétine**, *Mexitil*, est un antiarythmiant (classe I B), dérivé de la lidocaïne, indiqué dans les extrasystoles ventriculaires et la tachycardie ventriculaire aux doses orales de 0,40 à 0,80 g par 24 heures. Elle peut être administrée par voie intraveineuse lente (0,25 g).



Sous-classe I C : peu de modification de l'espace QT

❑ Cibenzoline. Cipralan



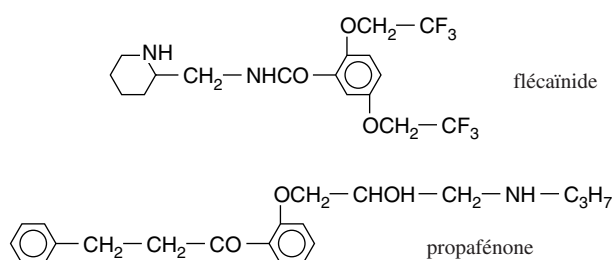
La cibenzoline est une diphénylcyclopropyl-imidazoline douée de propriétés antiarythmisantes, rattachée à la sous-classe I C de Vaughan-Williams.

L'effet chronotrope est faiblement positif, l'effet inotrope est légèrement négatif. L'effet dromotrope auriculo intraventriculaire est inconstant; néanmoins, la conduction intraventriculaire dans le faisceau de His est ralentie. L'action sur la période réfractaire (allongement) est peu marquée.

La cibenzoline est indiquée dans les extrasystoles, les tachycardies ventriculaires, les troubles ventriculaires du rythme après infarctus et dans les

tachycardies paroxystiques ventriculaires aux doses orales quotidiennes de 260 à 390 mg ou, en IV lente de 1 mg/kg dans les urgences.

Le **flécaïnide**, *Flecainide*, et la **propafénone**, *Rythmol*, allongent le temps de conduction auriculo-ventriculaire, augmentant la période réfractaire. Ils sont utilisés dans les tachycardies paroxystiques auriculaires et ventriculaires. Le flécaïnide est indiqué à la dose de 0,2 à 0,4 g/j *per os* et la propafénone à la dose de 0,6 à 0,9 g/j *per os*.



Comme le montre sa formule, la propafénone possède, à dose thérapeutique, un effet bêtabloquant et inotrope négatif.

Classe II

Les antiarythmiques de classe II diminuent la pente de dépolarisation diastolique lente du nœud sinusal.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent à eux seuls la classe II des antiarythmiques.

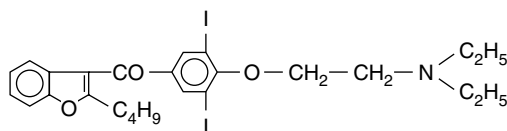
Les bêtabloquants, particulièrement le propranolol, se caractérisent par une diminution de l'automatisme, de l'excitabilité, de la vitesse de conduction cardiaques. Ils diminuent les troubles qui résultent d'une hypertonie sympathique : tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire paroxystique. Leurs effets sur la période réfractaire et sur la durée du potentiel d'action sont inconstants. Ils ralentissent la vitesse de dépolarisation anormalement accélérée par les catécholamines. Ils agissent comme stabilisants de membranes.

Le **propranolol** (*Avlocardyl*), le **nadolol** (*Corgard*) et le **sotalol** (*Sotalex*) sont utilisés dans les tachycardies sinusales et supraventriculaires, le flutter auriculaire, les troubles cardio-vasculaires des hyperthyroïdies.

Le sotalol présente, en outre, des propriétés relevant de la classe III.

Classe III

Les antiarythmiques de classe III ralentissent le courant potassique sortant.

Amiodarone. Cordarone

L'amiodarone est un dérivé benzofurannique iodé. Elle est antiarythmisante par allongement du potentiel d'action, diminution de l'excitabilité cardiaque, diminution de la conduction auriculo-ventriculaire, ralentissement du courant potassique et du rythme cardiaque. Elle est placée en classe III des antiarythmiques. Elle freine l'activité alpha et bêta adrénergique. Elle est vasodilatatrice coronarienne.

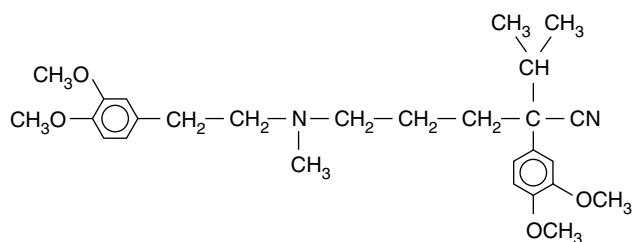
Elle est utilisée dans les tachycardies sinusales, les flutters et les fibrillations auriculaires, en cures discontinues aux doses quotidiennes orales de 0,6 g pour le traitement d'attaque, et de 0,2 g pour le traitement d'entretien. Elle est également utilisée contre l'angor et les insuffisances coronariennes.

Ses effets secondaires comportent de la bradycardie et éventuellement des blocs de conduction; des pigmentations et des dépôts cornéens (lipofuchsines) surviennent en cas de traitement continu prolongé. Sa demi-vie est de 40 à 60 jours.

L'amiodarone est contre-indiquée dans les troubles de la thyroïde.

Classe IV

Les antiarythmisants de classe IV sont des inhibiteurs des canaux calciques lents des cellules myocardiques.

Vérapamil. Isoptine

Représentatif de la classe IV des antiarythmiques, le vérapamil provoque sur l'animal entier une hypotension avec tachycardie réflexe.

Sur le cœur isolé, le vérapamil diminue la contractilité cardiaque par un effet sur la mobilisation du calcium intracellulaire. Comme antagoniste du courant calcique lent, il inhibe l'entrée du calcium dans la cellule myocardique à la

phase 2 du potentiel d'action (plateau de repolarisation). Il diminue l'automatisme et la conduction et allonge la période réfractaire.

C'est un vasodilatateur coronarien.

Il est indiqué dans les tachycardies supraventriculaires, dans le flutter, les arythmies auriculaires et jonctionnelles, aux doses quotidiennes orales de 0,12-0,24 g. Il est également prescrit dans le traitement de l'angor.

Il est contre-indiqué dans la phase aiguë de l'infarctus, l'insuffisance cardiaque et le bloc auriculo-ventriculaire à cause de son effet déprimeur cardiaque. Il ne faut l'associer ni aux IMAO ni aux bêtabloquants.

Le vérapamil est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Le **diltiazem**, *Tildiem*, est surtout indiqué dans l'angor (voir p. 255).

MÉCANISME D'ACTION DES ANTIARYTHMIQUES

Les antiarythmiques présentent plusieurs mécanismes d'action :

- par diminution de l'automatisme ectopique en créant une hyperpolarisation, en diminuant la vitesse de dépolarisation diastolique, en déprimant l'excitabilité. Présentent cette action la quinidine, le procainamide, la diphenylhydantoïne, la lidocaïne ;

- par prolongation de la durée de la période réfractaire en suscitant une diminution de l'excitabilité, une diminution de la vitesse de conduction. La quinidine et le procainamide possèdent cette action ;

- par inhibition sympathique lors des arythmies et tachycardies provoquées par une hyperactivité du système orthosympathique. Le propranolol, les autres bêtabloquants agissent ainsi ;

- par prolongation de la durée du potentiel d'action. Cet effet est déterminé par l'amiodarone et rencontré dans l'hypothyroïdie.

Vaughan-Williams a proposé une classification des antifibrillants fondée sur les particularités de leur mécanisme d'action et dont s'inspire le tableau 25.I.

L'hyperpolarisation, la diminution de la vitesse de dépolarisation diastolique sont la résultante d'un effet de stabilisation de la membrane de la cellule nodale qui ralentit l'entrée rapide du sodium.

Tableau 25.I. Action électrophysiologique des antiarythmiques.

Classe	Principe actif	Stabilisation de la membrane			Durée du potentiel d'action	Durée de la période réfractaire
		Automatisme ectopique	Excitabilité	Conduction		
IA	Quinidine	↘	↘	↘	↗	↗
	Procainamide	↘	↘	↘	↗	↗
I B	Phénytoïne	↘	↗	↗	↘	↘
	Lidocaïne	↘	↘	↗	↘	↘
II	Bêtabloquants	↘	↘	↘	~	~
III	Amiodarone	↘	↘	↘	↗	↗
IV	Vérapamil	↘	↘	↘	↗	↗

La perméabilité de la membrane cellulaire aux ions calcium conditionne la durée du plateau de repolarisation et par conséquent la durée du potentiel d'action. Il s'agit du courant entrant lent du calcium.

La perméabilité au potassium influence la repolarisation par sortie du sodium et la durée du potentiel d'action. La durée de demi-repolarisation correspond à la période réfractaire absolue.

La figure 25.4 schématise les mouvements ioniques pendant le potentiel d'action de la cellule myocardique.

En phase 0, nous avons un courant sodique rapide entrant et un courant calcique lent entrant; en phase 1, un courant ionique sortant transitoire; en phase 2, un courant calcique lent entrant en échange avec un courant sodique sortant; en phase 3, un fort courant potassique sortant, ATP dépendant, puis un courant potassique rectificateur sortant retardé et, enfin, un courant potassique rectificateur entrant.

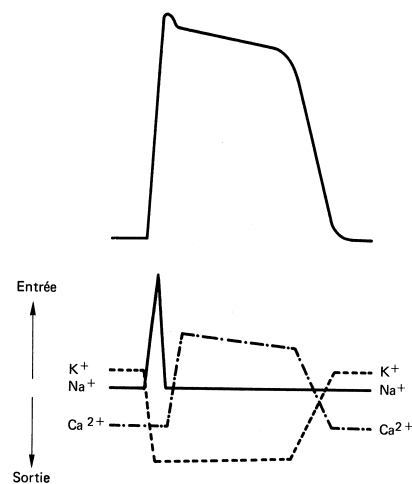


Fig. 25.4. Mouvements ioniques pendant le potentiel d'action de la cellule myocardique.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTIARYTHMIQUES

Les méthodes d'étude consistent à retarder les arythmies et la fibrillation induites expérimentalement *in vitro* ou *in vivo*.

Oreillette isolée de lapin (action sur la période réfractaire)

Les deux oreillettes de lapin sont séparées du cœur. Une des extrémités est reliée à un style inscripteur, l'autre est mise au contact d'une électrode négative. L'électrode positive plonge dans le bain, oxygéné de façon intense. On stimule les oreillettes à une fréquence croissante jusqu'à ce que le rythme des contractions ne suive plus le rythme des stimulations (fig. 25.5).

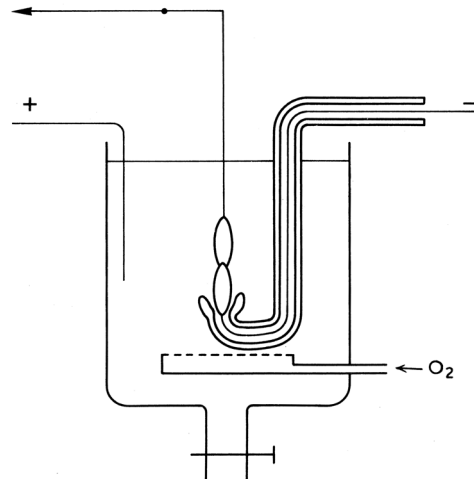


Fig. 25.5. Montage des oreillettes isolées de lapin pour l'étude des antiarythmiques.

Si on répète l'expérience en présence d'une substance comme la quinidine on constate que cette désynchronisation apparaît à un rythme plus bas. La quinidine entraîne un allongement de la période réfractaire.

Par cette méthode on estime l'effet d'allongement de la période réfractaire. On recherche le pourcentage d'augmentation de la période réfractaire en fonction de la dose en antifibrillant.

L'oreillette isolée de cobaye et également utilisée selon cette méthode.

Arythmie à l'aconitine chez le cobaye (action sur la tachycardie ventriculaire)

On injecte en perfusion lente dans la veine jugulaire du cobaye du nitrate d'aconitine. On suit l'apparition de la tachycardie à l'électrocardiogramme.

La tachycardie ventriculaire apparaît en 50 s, la fibrillation ventriculaire en 3 min 30 s.

Les antiarythmiques actifs sur la tachycardie ventriculaire retardent l'apparition des modifications du rythme cardiaque : ajmaline, phénytoïne, procainamide sont actives sur cet essai.

Arythmie à la K-strophantine et adrénaline chez le cobaye (action sur les extrasystoles ventriculaires)

La perfusion lente intraveineuse simultanée de K-strophantine dans la veine jugulaire gauche et d'adrénaline dans la veine jugulaire droite chez le cobaye

248 *Antiarythmiques*

entraîne des modifications de l'électrocardiogramme. On observe des extrasystoles ventriculaires en 1 min 20 s, de la tachycardie ventriculaire en 2 min, de la fibrillation ventriculaire en 3 min 20 s.

Ces troubles peuvent apparaître par injection intraveineuse lente d'ouabaïne ou de K-strophantine seules. L'association d'adrénaline accélère le phénomène.

Les antiarythmiques actifs sur les extrasystoles ventriculaires retardent l'apparition de ces troubles. Tel est le cas de la quinidine, de la phénytoïne, de la lidocaïne, du propranolol. Le procainamide, l'ajmaline sont peu actifs sur cet essai.

Arythmie ventriculaire chez le chien

Après thoracotomie au niveau du 5^e espace intercostal gauche, le péricarde est incisé et deux fils sont passés sous la branche descendante de l'artère coronaire gauche. Une première ligature lâche est installée mais elle n'interrompt pas complètement la circulation. Une seconde ligature est serrée trente minutes plus tard. Le thorax est refermé.

Entre 18 et 24 heures apparaissent chez le chien vigile des troubles du rythme ventriculaire qui s'atténuent progressivement après 48 heures.

On enregistre sur l'animal éveillé l'électrocardiogramme et on suit l'effet des antiarythmiques sur les troubles apparus en 24 heures. Le produit en expérience est injecté dans la veine saphène et son effet sur l'électrocardiogramme surveillé pendant au moins trente minutes.

Autres essais

On étudie l'effet anesthésique local et les effets bêtabloquants présentés éventuellement par de nouveaux antiarythmiques.

26 | ANTIANGOREUX

Les antiangoreux sont des médicaments qui soulagent de la crise d'angine de poitrine causée par un déséquilibre entre les besoins en oxygène du myocarde et l'apport d'oxygène par la circulation sanguine coronaire. Ce déséquilibre se manifeste par une anoxie paroxystique qui détermine une douleur s'irradiant du cœur vers le thorax et le membre supérieur gauche.

On utilise divers composés actifs sur l'hémodynamique cardiaque (dérivés nitrés), sur le travail cardiaque (bêtabloquants, amiodarone), sur la consommation d'oxygène (trimétazidine), sur le calibre des vaisseaux (dipyridamole).

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le myocarde est irrigué par les artères coronaires droite et gauche qui se distribuent en un réseau d'artères coronaires sous épocardiques reliées à un plexus sous-endocardique par des artères perforantes. Les artères se résolvent en artérioles et vaisseaux capillaires. Le sang est ensuite drainé dans les veines coronaires conduisant au sinus coronaire. Les artères coronaires proviennent de l'aorte, le sinus coronaire se jette dans l'oreillette droite.

Le débit sanguin est maximal dans les vaisseaux coronaires au moment de la diastole. La région sous-endocardique est moins bien irriguée que la région sous-épocardique.

Le myocarde extrait 80 à 90 % de l'oxygène du sang. Lors d'un effort, d'une émotion, d'administration de catécholamines, le travail du cœur est augmenté, le besoin en oxygène n'est satisfait que par un débit sanguin accru.

Le travail du cœur et, par conséquent, la consommation d'oxygène peuvent être appréciés par plusieurs indices : l'un, appelé le « double produit », est égal à la fréquence cardiaque multipliée par la pression artérielle, l'autre, appelé « index tension-temps », est le triple produit de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du temps d'éjection systolique.

La diminution physiologique du besoin en oxygène du cœur peut s'obtenir par la mise au repos du sujet. Il en résulte un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution du retour veineux qui abaisse la pression intra-auriculaire et intraventriculaire et réduit le volume du cœur, une atténuation de la contractilité cardiaque, le cœur étant moins dilaté (loi de Starling).

Le débit sanguin ne peut s'accroître dans certains cas pathologiques par suite du rétrécissement ou de l'occlusion des artères coronaires par des dépôts athéromateux. Au niveau des zones ischémisées, en aval des obstructions, les vaisseaux coronaires sont dilatés au maximum car le myocarde ayant consommé tout l'adénosine triphosphate (ATP) et l'ayant reconstitué à partir d'adénosine diphosphate (ADP), il se libère localement de l'adénosine, puissant vasodilatateur. Le métabolisme en anaérobiose accroît la formation d'acide lactique.

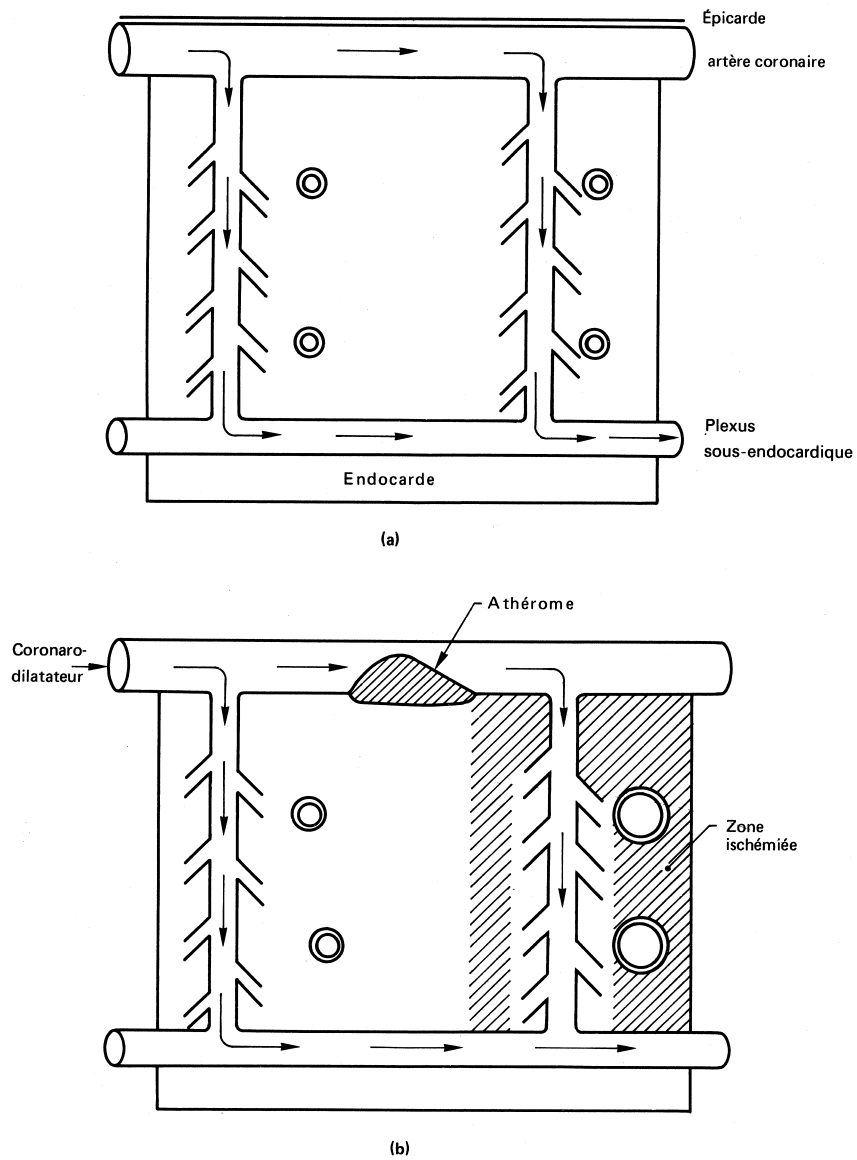


Fig. 26.1. Phénomène du vol coronarien.
a) Circulation normale.
b) Circulation en zone ischémique.

Le débit nutritionnel de la zone ischémisée est diminué malgré la vasodilatation. Si l'on donnait un vasodilatateur, l'apport sanguin serait accru dans les zones saines sans bénéfice pour la zone ischémisée. Au contraire, l'irrigation de la zone ischémisée serait encore amoindrie : ce phénomène a reçu le nom de « vol coronarien » (fig. 26.1).

La crise angineuse peut encore être produite par un spasme des artères coronaires, spasme provoqué par stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques situés dans les parois des gros troncs coronariens épicaudiques ou par administration de médicaments comme la méthyl-ergométrine ou au cours de coronarographies.

La vasodilatation coronaire est sous la dépendance d'un facteur de relaxation dérivé de l'endothélium (EDRF : endothelium derived relaxing factor) qui est du monoxyde d'azote NO, formé à partir de L-arginine sous l'action d'une enzyme, la NO-synthétase constitutive endothéliale. Le NO formé diffuse immédiatement dans les cellules musculaires lisses sous-jacentes induisant la vasodilatation par activation de la guanylate cyclase cellulaire.

La NO-synthétase constitutive endothéliale est calcium-calmoduline dépendante : son activité augmente quand le calcium intracellulaire s'élève. Elle est NADP-NADPH dépendante. Elle est activée par l'acétylcholine, l'histamine, la sérotonine, la bradykinine.

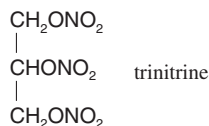
La guanosylmonophosphate cyclique (GMPc) intracellulaire augmente, le calcium intracellulaire diminue. D'autres facteurs interviennent : EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor), endothéline, peptide vasoconstricteur puissant. L'EDHF est un facteur vasodilatateur.

PRINCIPAUX ANTIANGOREUX

On distingue les antiangoreux actifs sur la crise d'angor (trinitrine et dérivés) et les antiangoreux utilisés dans le traitement de fond qui diminuent le travail du cœur ou la consommation d'oxygène (bêtabloquants, perhexiline, amiodarone).

Trinitrine

La trinitrine ou trinitroglycérine provoque la dilatation des vaisseaux cutanés et de la face (rougeurs).



Elle entraîne une vasodilatation généralisée, immédiate et fugace, qui provoque une diminution du retour veineux et du volume ventriculaire, une réduction de la résistance vasculaire périphérique et de la pression d'éjection systolique. Le travail cardiaque est diminué. Le débit cardiaque est diminué malgré la tachycardie provoquée par la trinitrine. Le débit coronaire reste constant.

L'efficacité de la trinitrine est attribuée à un abaissement de la pression artérielle (postcharge) et du retour veineux (précharge) entraînant une diminution du travail du cœur et un abaissement de la consommation d'oxygène. Cette efficacité est aussi attribuée à une modification de la distribution sanguine coronaire en faveur de la région sous-endocardique.

La trinitrine relâche les fibres lisses des bronches, du tractus digestif, des voies biliaires, de l'uretère. Elle antagonise les contractures provoquées par la noradrénaline, l'acétylcholine et l'histamine.

Son action est attribuée à la formation de NO ou d'un dérivé RNO, activateurs de la guanylate cyclase des myocytes artériels. Le NO est formé à partir de la trinitrine par la mise en jeu d'une glutathion-S-transférase et de cytochrome P450.

Elle est administrée par voie perlinguale sous forme de soluté alcoolique à 1 %, de dragées à croquer ou de comprimés à laisser fondre sous la langue. Les doses vont de 0,15 à 3 mg selon l'intensité de la crise.

La trinitrine est immédiatement absorbée par les muqueuses. Elle est rapidement transformée et éliminée par le rein. Des formes retard ont été proposées (micro-encapsulation) (*Lénital*). Il existe des formes galéniques à passage transcutané.

La trinitrine peut provoquer des céphalées par vasodilatation cérébrale, de la congestion de la face, de l'hypotension orthostatique et la formation de méthémoglobine.

Elle est contre-indiquée classiquement dans le glaucome car elle augmente la sécrétion d'humeur aqueuse par vasodilatation des vaisseaux de l'œil. Cette contre-indication est controversée.

C'est un médicament essentiel de l'OMS.

Dérivés nitrés

Les nitrites sont vasodilatateurs. Le nitroprussiate de sodium, *Nitriate*, nitro-ferricyanure de sodium, $\text{Na}_2\text{OC}_5\text{FeN}_6$, est utilisé en injection intraveineuse dans les crises d'hypertension aiguë pour ses propriétés vasodilatatrices. Il est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Le **nitrite d'amyle**, liquide volatil, est administré par inhalation (III à IV gouttes). Le **tétranitrate de pentaérythritol** est administré *per os* aux doses de 60 à 160 mg/j. Il a les mêmes actions que la trinitrine. Il est associé aux tranquillisants ou aux barbituriques.

Le **dinitrate d'isosorbide** (*Risordan*), inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, présente un délai d'action bref et une durée d'action prolongée. Il est administré aux doses de 5 à 20 mg/j *per os*.

Les dérivés nitrés ont les mêmes effets secondaires et les mêmes contre-indications que la trinitrine.

Le **sildénafil**, *Viagra*, est contre-indiqué lors des traitements par la trinitrine et les dérivés nitrés dont il potentialise les effets. Inhibiteur de la phosphodiesterase, il induit une augmentation du GMP_c (voir p. 233).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont utilisés dans le traitement de fond de l'angine de poitrine.

Ils agissent en diminuant le travail cardiaque par effet bradycardisant dû à une réduction du tonus sympathique. Ils s'opposent à l'accélération cardiaque dans l'effort. Ils augmentent le volume ventriculaire et la durée d'éjection systolique. Malgré ces deux dernières actions l'effet prédominant est une économie d'oxygène par le myocarde. De plus, ils abaissent la pression artérielle de l'hypertendu.

Le traitement antiangoreux par les bêtabloquants est progressif. Il est contre-indiqué dans l'insuffisance ventriculaire gauche (collapsus brutal). Des vertiges et des accidents hypoglycémiques peuvent survenir.

Les bêtabloquants sont associés aux dérivés nitrés dont ils suppriment la tachycardie. Réciproquement ces derniers diminuent l'effet des bêtabloquants sur le volume ventriculaire et le temps d'éjection systolique.

Amiodarone. Cordarone

L'amiodarone possède un effet α - et β -bloquant et diminue ainsi le travail du cœur à l'effort.

Elle empêche le spasme coronaire provoqué par stimulation des récepteurs α des vaisseaux coronaires.

Elle présente un effet antiarythmisant et à dose prolongée et excessive une action dépressive bradycardisante sur le cœur.

Par la présence d'iode dans sa molécule, elle interfère avec le métabolisme thyroïdien provoquant des hyper- ou des hypothyroïdies.

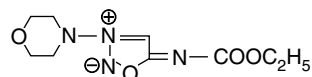
Elle est administrée aux doses orales journalières de 0,2 à 0,6 g.

Elle provoque des effets de photosensibilisation, des troubles de la fonction thyroïdienne.

Elle est contre-indiquée dans les troubles de l'excitabilité cardiaque et les bradycardies.

Elle s'accumule dans la cornée (thésaurisme cornéen) provoquant des sensations lumineuses colorées. Elle se dépose dans la peau (pigmentation). Ces phénomènes sont lentement réversibles par suspension du traitement.

Molsidomine. Corvasal

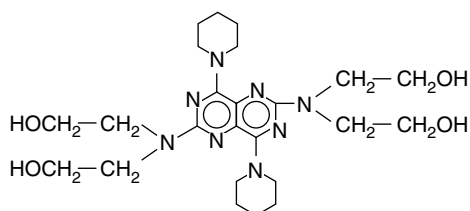


La molsidomine est une molécule appartenant à la nouvelle série des sydnonimines. Elle diminue le travail et la pression systolique, diminue la

254 Antiangoreux

consommation d'oxygène du myocarde, favorise la redistribution du sang vers les territoires ischémiques, diminue la précharge et la postcharge. Elle est coronarodilatatrice et elle inhibe l'agrégation plaquettaire. Ce serait un donneur de monoxyde d'azote par ouverture du cycle sydnonimine. Elle active la guanylate cyclase des muscles lisses des vaisseaux. Elle est utilisée dans le traitement préventif de la crise d'angor aux doses orales quotidiennes de 3 à 6 mg. Elle peut être associée aux autres antiangoreux : dérivés nitrés, bêtabloquants, inhibiteurs calciques.

Dipyridamole. *Persantine*

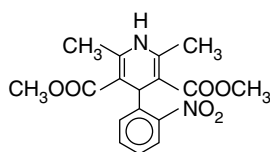


Le dipyridamole (dipipéridino-dipyrimidine) est un vasodilatateur coronarien. Il potentialise les effets de l'adénosine. Il augmente le taux d'AMP cyclique. Il est antiagrégant plaquettaire.

Il ne modifie pas la pression artérielle ni le rythme et le débit cardiaques. Il est prescrit aux doses de 200 à 300 mg/j *per os*.

INHIBITEURS CALCIQUES

Nifédipine. *Adalate*



La nifédipine est un dérivé carboxylé de la 2 nitrophényl-dihydropyridine. Elle augmente le débit coronaire, diminue la contractilité du myocarde et sa consommation en oxygène par une inhibition de la diffusion des ions calcium dans les cellules myocardiques. Elle est indiquée aux doses de 20 à 60 mg/j *per os*. Elle entraîne une vasodilatation périphérique (rougeur du visage, céphalées, bouffées de chaleur). Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

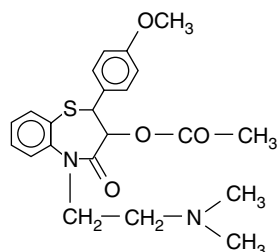
La nifédipine est le chef de file des dérivés de la dihydropyridine : nicardipine, amlodipine, félodipine, etc. Ces produits ont en commun d'inhiber l'entrée du

calcium dans la cellule myocardique à la phase 2 du potentiel d'action (plateau de repolarisation), comme antagonistes du courant calcique lent. Ils inhibent également l'entrée du calcium dans la fibre lisse vasculaire en entraînant son relâchement. Leur administration prévient le spasme coronaire, détermine une augmentation du débit coronaire, une diminution de la postcharge ventriculaire par baisse des résistances vasculaires périphériques, une diminution de la précharge ventriculaire par baisse du remplissage ventriculaire. Les **inhibiteurs calciques** provoqueraient une redistribution du flux coronaire en faveur des zones ischémiées et ils diminueraient la taille des infarctus.

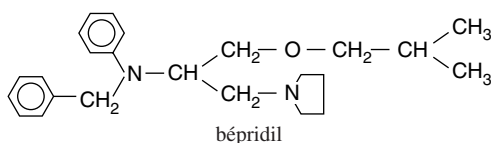
À côté des dérivés de la dihydropyridine sont exploités le vérapamil (*Isoptine*) (voir p. 244) et le **diltiazem** (*Tildiem*). Leur action est prédominante sur le cœur, dans l'ordre : diltiazem > vérapamil > nifédipine ou sur les vaisseaux, dans l'ordre : nifédipine > vérapamil > diltiazem.

Le diltiazem est préconisé aux doses journalières de 0,18 à 0,36 g *per os* dans le traitement préventif des crises d'angor, angor d'effort, spasmes angoreux (angor de Prinzmetal). Le diltiazem peut provoquer des bradycardies sinuses ou des blocs sino-auriculaires.

Le **bépridil**, *Unicordium*, est également un inhibiteur calcique. De plus, il inhibe le courant entrant sodique rapide et présente une action directe sur l'automatisme sinusal et sur la conduction. Il est indiqué dans la prévention des crises d'angor aux doses orales quotidiennes de 0,2 à 0,5 g.



diltiazem



bépridil

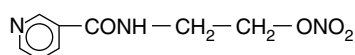
D'autres vasodilatateurs coronariens sont exploités.

La **trimétazidine**, *Vastarel*, est un dérivé pipérazinique, antagoniste des courants calciques lents. Elle est indiquée dans le traitement préventif de la crise d'angor à la dose de 40 à 60 mg/j *per os*. Comme la flunarizine, *Sibelium*, autre dérivé pipérazinique inhibiteur calcique (voir p. 265), la trimétazidine améliore les vertiges d'origine vasculaire.

ACTIVATEURS DES CANAUX POTASSIQUES

L'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants des fibres lisses vasculaires entraîne la sortie du potassium cellulaire, une hyperpolarisation membranaire, une diminution du calcium intracellulaire et, en conséquence, une vasodilatation. On connaît plusieurs activateurs des canaux potassiques : la cromakalim, l'aprikalim, le pinacidil, le nicorandil.

Nicorandil. *Adancor, Ikorel*



Le nicorandil est dérivé du nicotinamide. Il est antiangoreux par un double mécanisme : l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants des fibres lisses artérielles et l'augmentation du GMP_c intracellulaire induite par les dérivés nitrés. L'activité d'agoniste des canaux potassiques entraîne la vasodilatation artérielle, coronaire et périphérique avec diminution de la postcharge ventriculaire. L'activité de composé nitré provoque la dilatation des veines et une diminution de la précharge ventriculaire. Le flux sanguin coronaire est augmenté, l'apport d'oxygène est amélioré. Le nicorandil est préconisé dans le traitement préventif de la crise d'angor d'effort aux doses de 10 à 20 mg/j *per os*. Il peut être associé aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques. Son métabolisme conduit au nicotinamide.

La demi-vie est d'une heure. L'action vasodilatatrice peut donner des céphalées ou de l'hypotension avec tachycardie réflexe.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTIANGOREUX

On mesure chez le chien la pression artérielle, le débit d'éjection systolique, la fréquence cardiaque et la différence de pression partielle en oxygène (pO_2) entre le sang aortique et le sang dans le sinus coronaire. On apprécie, encore, le rapport lactate-pyruvate.

27 | ANTIHYPERTENSEURS

Les antihypertenseurs sont des médicaments qui ramènent à la normale la pression artérielle anormalement élevée, sans présenter d'effet hypotenseur.

La plupart d'entre eux ont été traités dans les chapitres relatifs aux médicaments du système nerveux autonome. Néanmoins, il paraît utile de cadrer en un chapitre individualisé l'ensemble des médicaments utilisés dans les états d'hypertension.

RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

La pression artérielle normale chez l'homme adulte est de 90 mm à la diastole et de 140 mmHg à la systole.

Cette pression est maintenue constante par deux mécanismes de régulation : l'un nerveux, l'autre humoral.

Régulation nerveuse

Les centres vasomoteurs sont situés dans la partie antérieure du bulbe pour les centres vasoconstricteurs et dans la région postérieure du bulbe pour les centres vasodilatateurs. On trouve également des centres vasoconstricteurs dans la moelle cervicale.

La régulation centrale met en jeu des mécanismes cholinergique, adrénergique et angiotensinergique. Au niveau central, l'acétylcholine et l'angiotensine sont tachycardisantes et hypertensives, la noradrénaline est bradycardisante et hypotensive.

Le noyau du tractus solitaire dans le bulbe est particulièrement sensible aux variations de noradrénaline.

L'influx nerveux est transmis par les fibres motrices sympathiques vasoconstrictrices et les fibres parasympathiques vasodilatatrices.

Les centres vasomoteurs sont commandés par les variations de la pression artérielle au niveau des zones barosensibles du glomus carotidien et des barorécepteurs cardio-aortiques. Les afférences sont conduites respectivement par les nerfs de Hering et de Ludwig-Cyon.

Au niveau des centres, la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha détermine une hypotension et la stimulation des récepteurs adrénergiques bêta une hypertension. Le blocage des récepteurs adrénergiques bêta entraîne une diminution de l'élévation de pression artérielle provoquée par stimulation électrique des centres.

L'angiotensine II joue un rôle de médiateur nerveux dans le cortex limbique, le thalamus, la formation réticulée, la zone vagale du bulbe, le mésencéphale ventral, la zone périventriculaire du pont et du bulbe (aqueduc de Sylvius, *area*

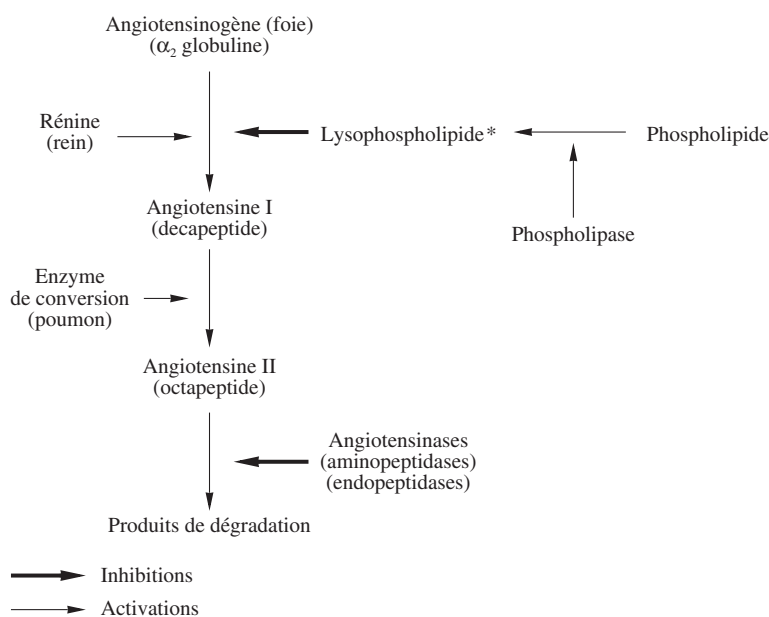
postrema). Elle stimule les fibres nerveuses sympathiques, provoque, d'une part, une tachycardie et, d'autre part, une augmentation de la résistance vasculaire périphérique dont la résultante est une élévation de la pression artérielle.

Cette action est attribuée à l'activation du récepteur AT_1 de l'angiotensine II, couplé à une protéine G_q , laquelle active la phospholipase C avec formation d'inositol triphosphate (IP_3) et de diacylglycérol (DAG). L' IP_3 mobilise le calcium du réticulum endoplasmique et contribue à la contraction des fibres lisses vasculaires. Le DAG intervient dans la croissance cellulaire et la synthèse protéique par activation d'une protéine-kinase C. Le rôle du récepteur AT_2 de l'angiotensine II est mal connu.

Régulation humorale

La pression artérielle est sous la dépendance du pH et de la teneur en oxygène et en gaz carbonique au niveau des centres vasomoteurs et dans le sinus carotidien. Une acidification ou une augmentation de CO_2 entraînent une hypertension par accélération cardiaque et par augmentation de la résistance vasculaire périphérique.

La pression artérielle est maintenue par la sécrétion constante d'adrénaline par la médullosurrénale.



* Le lysophospholipide est un inhibiteur de la rénine.

Fig. 27.1. Biosynthèse et dégradation de l'angiotensine II.

Elle dépend également de l'action directe au niveau des artérioles de la vasopressine et de l'angiotensine.

La vasopressine est sécrétée par la glande posthypophyse.

L'angiotensine est formée par l'action d'une endopeptidase, la rénine, sur une α_2 globuline du plasma, l'angiotensinogène qui est synthétisée dans le foie. La rénine est sécrétée par les cellules épithélioïdes juxta-glomérulaires (appareil de Gurmastich) dans le rein. La figure 27.1 décrit les étapes de la biosynthèse et de la dégradation de l'angiotensine.

L'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I en angiotensine II; elle inactive la bradykinine hypotensive (voir p. 325).

Une sténose de l'artère rénale provoque une libération accrue de rénine qui induit une augmentation de la formation d'angiotensine II.

L'angiotensine I est peu active mais l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur artériolaire, dix fois plus actif que la noradrénaline. Elle libère l'adrénaline de la médullosurrénale, stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, réduit l'excrétion urinaire du sodium.

Au niveau central, elle active le système nerveux sympathique et induit la libération d'hormone antidiurétique par la glande posthypophyse.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA)

L'hypertension artérielle se manifeste sans cause apparente (hypertension essentielle) ou à la suite de plusieurs troubles (hypertensions secondaires).

L'hypertension artérielle, à son début, ne s'accompagne d'aucune perturbation biologique. Les taux sanguins de catécholamines, de rénine, d'électrolytes sont normaux. L'élimination urinaire des électrolytes, le débit urinaire, l'anatomie rénale sont normaux. Néanmoins, la résistance vasculaire périphérique est plus élevée par vasoconstriction permanente avec un débit et une fréquence cardiaques normaux. À la longue, l'hypertension va provoquer des lésions vasculaires dans les reins, lésions qui vont accroître l'hypertension déjà installée donnant à celle-ci le caractère d'hypertension réno-vasculaire.

Les vaisseaux artériels sont dits résistifs, les vaisseaux veineux capacitifs. La dilatation des artères détermine la diminution de la postcharge ventriculaire. La dilatation des veines induit la baisse de la précharge ventriculaire.

Les hypertensions secondaires surviennent dans les phéochromocytomes, adénomes de la médullosurrénale, qui sécrètent en grande quantité de l'adrénaline et de la noradrénaline, dans les glomérulonéphrites et les pyélonéphrites chroniques, dans les états d'hypernatrémie par rétention du sodium dans le liquide extracellulaire, dans les états d'hyperreflectivité des zones barosensibles sinocarotidiennes et cardio-aortiques.

Dans les états hypertensifs, interviennent la fréquence et le débit cardiaques, le volume sanguin, la résistance vasculaire périphérique.

Chez le jeune, l'hypertension peut être modérée, inconstante, labile; elle est provoquée par une augmentation, par tachycardie, du débit cardiaque et par

augmentation de la résistance vasculaire. L'équilibre réflexogène est déplacé vers le haut.

L'hypertension réno-vasculaire est observée dans la sténose fibreuse ou athéromateuse ou dans l'anévrisme d'une artère rénale ou d'une de ses branches ; elle est due à une élévation de la résistance vasculaire périphérique, le volume sanguin et le débit cardiaque restant constants en valeur absolue. Le fonctionnement des zones réflexogènes est intègre.

L'hypertension artérielle est constatée dans le syndrome de Cushing (hypercorticisme) et dans le syndrome de Conn (adénome sécrétant de la corticosurrénale). La sécrétion excessive de cortisol et d'aldostérone détermine la rétention de sodium, l'hypermolémie, la contraction des fibres lisses artériolaires et l'élévation de la résistance vasculaire périphérique. Les zones réflexogènes sont dérégulées.

Certaines familles présentent héréditairement une propension à l'hypertension artérielle.

Au-dessus de 95 mmHg à la diastole et de 160 mmHg à la systole, s'installe l'hypertension artérielle.

PRINCIPAUX ANTIHYPERTENSEURS

Plusieurs groupes pharmacologiques sont utilisés dans l'hypertension. À côté de sédatifs nerveux tels que les barbituriques ou les tranquillisants, on classe les antihypertenseurs actifs sur le système nerveux adrénergique, les antihypertenseurs par action sur la fibre lisse vasculaire, les antihypertenseurs par action sur la diurèse. Certains antihypertenseurs peuvent être associés.

Nous énumérons ci-après les principaux antihypertenseurs déjà étudiés dans les groupes pharmacologiques.

Antihypertenseurs actifs sur le système adrénergique

Par diminution de la noradrénaline endogène ou par blocage de la transmission sympathique, on diminue l'hypertension.

Clonidine. *Catapressan*

La clonidine stimule les récepteurs adrénergiques alpha du bulbe et de la moelle épinière. Elle inhibe au niveau central le tonus sympathique. Le débit et le rythme cardiaque sont diminués alors que la résistance vasculaire périphérique n'est pas modifiée. Elle est administrée aux doses orales de 0,15 à 0,6 mg/j.

Elle inhibe les sécrétions et entraîne de l'hyperglycémie. Elle provoque une vasoconstriction cutanée (pâleur), par action alpha adrénergique périphérique. Son emploi doit être prudent chez les diabétiques. Elle entraîne de la sécheresse de la bouche et de la somnolence potentialisée par l'absorption d'alcool.

La **moxonidine** (*Physiotens*) et la **guanfacine** (*Estulic*) appartiennent à la même classe thérapeutique que la clonidine.

La **rilménidine**, *Hyperium*, dans cette classe, serait un agoniste adrénergique α_2 central et un agoniste sélectif du récepteur I_1 de l'imidazoline. Elle est prescrite à la dose de 1 mg/j *per os*. L'élimination est rénale avec une demi-vie sanguine de 8 heures. Elle entraîne sécheresse de la bouche, asthénie, somnolence (voir p. 35).

Alphaméthylidopa. *Aldomet*

Inhibiteur compétitif de la dopadécarboxylase, l'alphaméthylidopa se transforme dans l'organisme en un faux médiateur, l'alphaméthylnoradrénaline, active sur les récepteurs α -adrénergiques centraux. Elle est administrée aux doses orales journalières de 0,25 à 1 g.

Elle entraîne de la sécheresse de la bouche et de la somnolence. Elle peut déclencher une anémie hémolytique (rare). On a signalé des thrombopénies, des neutropénies et des troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde, le sperme se déverse dans la vessie). Elle est contre-indiquée dans le phéochromocytome, les cirrhoses, les accidents vasculaires cérébraux et coronariens récents. L'alphaméthylidopa figure sur la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS.

Alphabloquants

- La **prazosine** (*Minipress*) est un sympatholytique alpha-adrénergique, uniquement postsynaptique. L'effet antihypertenseur n'est pas accompagné de tachycardie ni d'augmentation de l'activité rénine plasmatique (posologie : 1 à 20 mg/j *per os*).
- La **kétansérine** antagoniste des récepteurs adrénergiques α_1 et des récepteurs sérotoninergiques 5 HT₂ est douée de propriétés antihypertensives mais n'est pas exploitée en France.
- L'**urapidil**, *Eupressyl*, est antagoniste des récepteurs adrénergiques α_1 centraux et périphériques postsynaptiques et agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5 HT_{1A}. Elle est indiquée à la dose de 120 mg/j *per os*.

Bêtabloquants

- Le **propranolol** (*Avlocardyl*) a été proposé dans certains états hypertensifs à débit cardiaque élevé chez des sujets jeunes, à des doses plus élevées que pour le traitement des troubles du rythme cardiaque. Il est indiqué aux doses de 160 à 240 mg/j *per os*. L'action antihypertensive apparaît après plusieurs semaines de traitement. Elle peut s'accompagner de nausées, d'insomnie ou d'asthénie. Le propranolol est contre-indiqué dans l'asthme, les bradycardies, l'insuffisance cardiaque et l'ulcère gastro-duodéal.
- L'**acébutolol** (*Sectral*) est administré dans les états hypertensifs aux doses de 0,3 à 0,4 g/j *per os* pendant 2 mois. Il est contre-indiqué dans les insuffisances cardiaques, les troubles du rythme (blocs auriculo-ventriculaires), la grossesse et le traitement par les inhibiteurs de la mono-aminoxydase.
- L'**aténolol** (*Tenormine*) est utilisé dans l'hypertension à la dose de 0,1 g/j *per os*. Il est associé à la nifédipine.

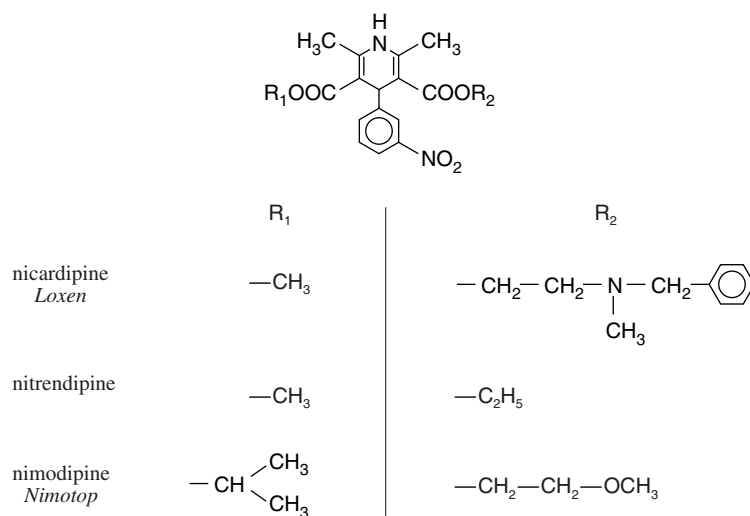
Antihypertenseurs inhibiteurs calciques

L'inhibition de l'entrée du calcium dans la fibre lisse vasculaire empêche sa contraction, détermine une vasodilatation et une diminution de la résistance vasculaire périphérique, une chute de la pression artérielle. L'administration chronique et à faible dose de certains inhibiteurs calciques, dérivés de la dihydropyridine, en ont fait des antihypertenseurs. C'est le cas de la nifédipine présentée en comprimés à libération prolongée (*Adalate LP*) (20 mg/j *per os*), de la nicardipine (*Loxen LP*) 100 mg/j *per os*, de la nitrendipine 20 mg/j *per os*. La **félodipine** (*Flodil*) est le dérivé dichloré de la nitrendipine (5-10 mg/j *per os*). La fonction nitrée est remplacée par un atome de chlore.

Cette thérapeutique par les inhibiteurs calciques peut entraîner des vasodilatations périphériques qui se manifestent par des bouffées de chaleur, des rougeurs du visage, des céphalées et, plus rarement, de l'œdème des membres inférieurs.

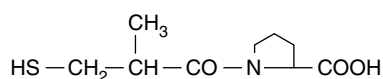
La nimodipine, *Nimotop*, dans la même famille chimique, a une indication précise : la prévention des spasmes des artères cérébrales après hémorragie méningée, en perfusion IV lente ou *per os*.

Dérivés de la 3 nitrophényl dihydropyridine



Antihypertenseurs actifs sur l'enzyme de conversion

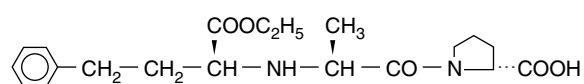
Captopril. *Lopril*



Le captopril est la mercapto-méthylpropanoyl L-proline. C'est un inhibiteur de l'enzyme de conversion laquelle transforme l'angiotensine I en angiotensine II. Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension grave en cas d'échec des thérapeutiques habituelles et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque répondant mal aux digitaliques et diurétiques. En effet, il diminue les résistances périphériques, il augmente la diurèse, il diminue les catécholamines et il diminue la volémie. Rénine et angiotensine I s'accumulent mais ne sont pas actives. De plus, la bradykinine n'est plus dégradée. Elle contribue à la vasodilatation, à la diurèse et à l'excrétion urinaire du sodium. Pression artérielle, postcharge, précharge et volume plasmatique diminuent. La posologie est de 50 mg/j *per os*, exceptionnellement 150 mg. Son usage peut entraîner de la toux, des protéinuries, de l'agueusie (perte de goût), des neutropénies.

Le captopril est associé à l'hydrochlorothiazide en vue d'un effet antihypertenseur accru par la présence d'un salidiurétique (*Ecazide*, *Captea*).

Énalapril. *Renitec*

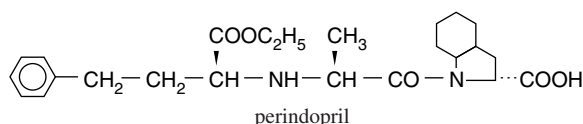


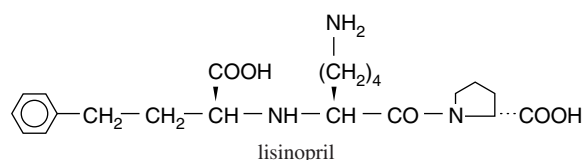
L'énalapril est le second inhibiteur de l'enzyme de conversion qui ait été proposé. Il agit par ce mécanisme et régule ainsi le système rénine — angiotensine — aldostérone. Il est indiqué dans l'hypertension réno-vasculaire, l'hypertension traitée par les diurétiques, l'insuffisance cardiaque congestive. La dose thérapeutique est comprise entre 10 et 20 mg/j *per os*. On a rapporté des troubles gastro-intestinaux et des troubles de la fonction rénale, révélés par une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques.

L'énalapril est associé à l'hydrochlorothiazide (*Co-Renitec*).

Dans la formule de l'énalapril on reconnaît un reste alanyle. On retrouve ce radical dans le **perindopril**, *Coversyl* (4 à 8 mg/j *per os*) tandis qu'il est remplacé par un reste lysine dans le **lisinopril**, *Prinivil* (20 mg/j *per os*). Les précautions d'emploi et les effets secondaires sont communs aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

De nombreux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été synthétisés à partir du modèle de l'énalapril. L'ester éthylique est hydrolysé dans l'organisme et donne l'énalaprilate actif. Il en est de même pour les bénazapril, cilazapril, quinapril, **ramipril**, *Triatec*, et **trandalopril**, *Odrik*.

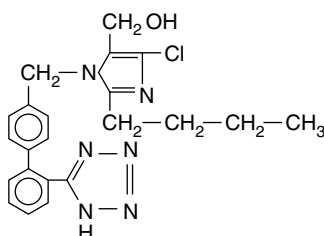




Le **fosinopril**, *Fozitec*, est un dérivé phosphorylé.

Antihypertenseurs antagonistes du récepteur AT₁ de l'angiotensine II

Losartan. Cozaar



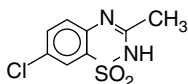
Le losartan est un dérivé du biphenyle tétrazole substitué par un imidazole. C'est un antagoniste compétitif de l'angiotensine II pour son récepteur AT₁. Il inhibe l'effet activateur de l'angiotensine II sur la libération d'aldostérone, la vasoconstriction, la stimulation du système sympathique central et périphérique, la réabsorption tubulaire du sodium, le système rénine angiotensine cérébral au niveau du réflexe barorécepteur. Le losartan diminue l'hypertrophie et l'hyperplasie de la musculature vasculaire lisse. Il empêche l'activation de la protéine G_q couplée au récepteur AT₁. Il est actif sur l'hypertension artérielle à rénine plasmatique élevée. L'action hypotensive est du même ordre que celle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Le losartan prévient ou fait régresser l'hypertrophie ventriculaire. Il est uricosurique. Le losartan est transformé en un métabolite plus affine pour le récepteur AT₁. Il est indiqué dans l'hypertension artérielle à la dose de 50 mg/j *per os*. Il ne présente pas le phénomène de toux sèche ni d'œdème des membres inférieurs. Il peut entraîner une hyperkaliémie et une uricosurie. Il subit un fort effet de premier passage hépatique avec formation du métabolite actif. Sa demi-vie est de 2 heures, celle du métabolite actif de 6 à 9 heures. L'élimination est biliaire et urinaire. Elle est retardée chez les insuffisants hépatiques. Le losartan est le premier d'une série : candesartan, irbésartan, éprosartan, valsartan. Ils sont souvent associés à un salidiurétique l'hydrochlorothiazide :

losartan + hydrochlorothiazide = *Hyzaar*,
valsartan + hydrochlorothiazide = *Nisisco*.

Antihypertenseurs actifs sur la fibre lisse vasculaire

Diazoxide. *Proglycem*



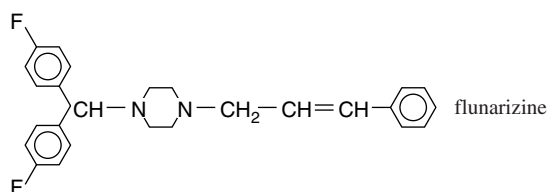
Le diazoxide est un antihypertenseur, hyperglycémiant, non diurétique, sulfamide proche des benzothiadiazines. Il agit sur la fibre lisse vasculaire par interaction avec l'ion calcium. Il entraîne de la rétention de l'eau et du sodium et parfois de la tachycardie.

Le diazoxide est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS dans sa forme de soluté injectable.

Le diazoxide entraîne l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants, d'où ses effets.

Le **minoxidil** présente le même phénomène d'activation des canaux potassiques entraînant une sortie du potassium cellulaire, une hyperpolarisation membranaire, une diminution du calcium intracellulaire. Il est antihypertenseur *per os* (*Lonoten*) et antialopécique par voie cutanée (*Regaine*).

La cinnarizine, dérivée de la pipérazine, est un vasodilatateur par antagonisme non compétitif à l'égard de l'histamine, de la sérotonine, de la bradykinine. Elle améliore la circulation cérébrale dans la sénescence et les troubles cochléo-vestibulaires par ischémie. Son dérivé fluoré, la flunarizine, *Sibelium*, possède les mêmes propriétés attribuées à un effet inhibiteur calcique. Cette levée de la constriction dans les artérioles dépendant de la carotide interne et des artères vertébro-basillaires conduit à une amélioration des vertiges d'origine vestibulaire.



Antihypertenseurs actifs sur la diurèse

Certains diurétiques, administrés seuls, peuvent faire céder une hypertension modérée. Ils agissent en diminuant la quantité d'eau et de sodium de la paroi vasculaire. Les fibres lisses artériolaires deviendraient moins sensibles à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine.

On utilise les **benzothiadiazines** (hydrochlorothiazide), les diurétiques **sulfamidés non thiaziniques** (chlortalidone, clopamide), les **antialdostérone**

(spironolactone et triamterène). En association avec les autres antihypertenseurs, ils en potentialisent l'action.

La surveillance clinique, électrocardiographique, hématologique, biochimique, est de rigueur.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTIHYPERTENSEURS

Les méthodes consistent à reproduire chez l'animal une hypertension et à rechercher les médicaments susceptibles de s'opposer à l'installation de l'hypertension ou de diminuer la pression artérielle anormalement élevée.

La mesure de la pression artérielle se fait par voie non sanglante, de préférence chez l'animal éveillé à l'aide d'appareils enregistreurs dérivés du sphygmomanomètre (appareil de Pachon). Une capsule manométrique est placée sur la peau au-dessus du trajet d'une artère superficielle de la patte (chien) ou de la queue (rat). On élève la pression artérielle à l'intérieur de la capsule jusqu'à supprimer les oscillations de pression. La pression à l'intérieur de la capsule correspond à la pression systolique dans l'artère. On relâche la pression à l'intérieur de la capsule jusqu'à disparition des oscillations. La pression correspond alors à la pression diastolique.

Les animaux doivent être entraînés et habitués à la prise de pression, placés dans un local thermostaté, à l'abri du bruit et de l'agitation.

Hypertension expérimentale

On provoque différentes hypertension : hypertension neurogène, hypertension néphrogène, hypertension par hypercorticisme. De plus, il existe des souches de rats génétiquement hypertendus obtenues par sélection dite « inbred ».

Hypertension neurogène

L'hypertension neurogène est obtenue chez le chien par l'énervation des sinus carotidiens et la section des nerfs dépresseurs aortiques après les avoir séparés des nerfs vagues et de la chaîne sympathique cervicale. Mais un nombre important d'animaux ne survit pas.

Chez le rat, on pratique la résection des filets nerveux partant du sinus carotidien et on badigeonne au phénol l'extrémité des fibres réséquées.

Ces méthodes ont perdu une partie de leur valeur expérimentale en faveur des méthodes décrites ci-après.

Hypertension néphrogène

L'hypertension néphrogène consiste à entraver la circulation sanguine dans un rein selon divers protocoles.

Goldblatt, le premier, a proposé de déterminer une ischémie du rein en provoquant une sténose de l'artère rénale. Celle-ci est obtenue en enserrant l'artère dans une boucle de fil d'argent dont le diamètre est inférieur à celui du vaisseau.

On obtient de telles hypertensions chez le chien, le chat, le lapin, le rat.

La suppression du rein contralatéral, quelques semaines après l'installation de la sténose, renforce l'hypertension.

D'autres méthodes sont employées comme d'enserrer le rein dans une feuille de cellophane ou de badigeonner l'organe avec du collodion.

Hypertension par désoxycorticostérone

L'implantation d'un comprimé de désoxycorticostérone (20 mg) sous la peau du rat détermine une hypertension, aggravée par l'ingestion, à la place d'eau, de soluté physiologique de chlorure de sodium.

On peut remplacer la désoxycorticostérone par de l'aldostérone.

Hypertension génétique

Certains rats sont spontanément hypertendus. Le croisement des animaux hypertendus entre eux conduit à la création d'une souche stable de rats hypertendus. La plus connue est la souche Okamoto dont les témoins sont des rats Wistar souche Kyoto. Il existe une souche Sprague-Dawley élevée à Lyon (souche LHS) dont les témoins proviennent du même élevage. On a créé une souche dite «*stroke prone*». Les animaux hypertendus de cette souche font facilement des accidents vasculaires cérébraux.

28 | DIURÉTIQUES

Les diurétiques sont des médicaments capables d'augmenter la diurèse en provoquant une élimination rénale accrue des électrolytes et de l'eau provenant du liquide extracellulaire.

L'indication majeure des diurétiques est le traitement des œdèmes dus à une expansion excessive du liquide extracellulaire à la suite de divers troubles pathologiques : œdèmes cardiaques, œdèmes orthostatiques, œdèmes trophiques, œdèmes néphrotiques, rétention hydrosaline chez la femme. Les diurétiques sont indiqués dans la phase initiale du traitement de l'hypertension.

Au cours du traitement on cherche à provoquer l'élimination des chlorures, du sodium et du potassium dans des proportions identiques à celles qui sont trouvées dans le liquide extracellulaire. Les bicarbonates sont également éliminés sans que cet effet soit systématiquement recherché.

Les mécanismes d'action des diurétiques sont divers et portent sur différentes parties du néphron dont nous rappellerons les principales propriétés physiologiques.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La sécrétion de l'urine est la résultante de cinq mécanismes, filtration glomérulaire, réabsorption et excrétion tubulaires, acidification de l'urine, concentration et dilution de l'urine. Cette sécrétion est sous la dépendance d'une régulation hormonale.

La filtration glomérulaire, dont le débit est de l'ordre de 130 L/min chez l'homme, est la conséquence de la différence entre la pression sanguine hydrostatique dans le glomérule (50 mmHg) et la pression osmotique des protéines du plasma (30 mmHg). L'ultrafiltrat glomérulaire (pression osmotique 5 mmHg) fournit aux tubes contournés la charge en sodium et règle la réabsorption de cet ion par le tube contourné proximal.

Dans le tube contourné proximal, le sodium est réabsorbé par transport actif grâce à l'énergie fournie par l'ATP hydrolysé sous l'influence d'une ATP-ase sodium-potassium dépendante. Le sodium entraîne avec lui les chlorures par suite du gradient électrique créé. L'eau suit les ions grâce au gradient osmotique engendré par le mouvement des électrolytes (fig. 28.1). Le potassium est entièrement réabsorbé.

Les bicarbonates sont réabsorbés par le mécanisme de l'anhydrase carbonique. Les bicarbonates se transforment en gaz carbonique et eau. Sous l'influence de l'anhydrase carbonique dans la cellule tubulaire, il se forme de l'acide carbonique qui se dissocie en ions H^+ et bicarbonate. La molécule de bicarbonate est réabsorbée dans le sang et l'ion H^+ contribue à l'acidification de l'ultrafiltrat urinaire. Une partie des ions sodium est réabsorbée par

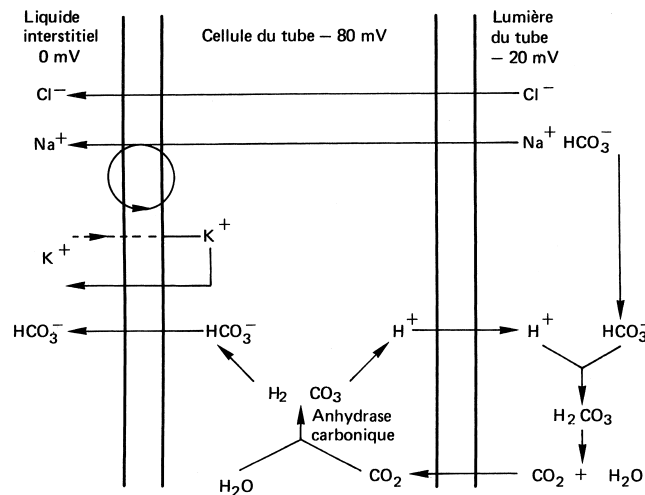


Fig. 28.1. Réabsorption du sodium et du chlore dans le tube proximal.

le mécanisme de réabsorption des bicarbonates. Dans le tube contourné proximal sont encore réabsorbés l'urée, le glucose, les acides biliaires et les ions phosphates. Dans ce même segment du néphron, par transport actif, sont excrétés les acides organiques : acide paraminohippurique, les phénols conjugués, les benzothiadiazines, le furosémide. Un autre système de transport actif est responsable de l'excrétion des bases organiques : tétraéthyl ammonium, histamine, mécamylamine, pempidine.

Dans ce segment l'urine est isotonique au plasma. Une substance, non réabsorbée par le segment proximal du tube contourné, comme le mannitol, entraîne une polyurie osmotique.

Dans le tube contourné distal s'effectue la réabsorption du sodium couplée à l'excrétion des ions hydrogène et potassium. L'échange entre le sodium et le potassium est réglé par l'aldostérone qui favorise la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium. L'acidification de l'urine se fait dans le tube distal et dans les tubes collecteurs. Elle a lieu après disparition de l'effet tampon des bicarbonates et des phosphates. La glutaminase de la cellule tubulaire favorise la formation d'ion ammonium et conduit à l'économie du sodium ; la combinaison des ions chlorure et ammonium diminue l'acidification (fig. 28.2).

Le mécanisme de concentration-dilution de l'urine est attribué à l'anse de Henlé. L'anse de Henlé, les canaux collecteurs, les vasa recta fonctionnent selon un mécanisme de multiplication de concentration à contre-courant qui crée un gradient osmotique corticopapillaire.

Dans la branche descendante du segment grêle de l'anse de Henlé, l'eau est simplement réabsorbée et l'urine devient hypertonique. La branche ascendante

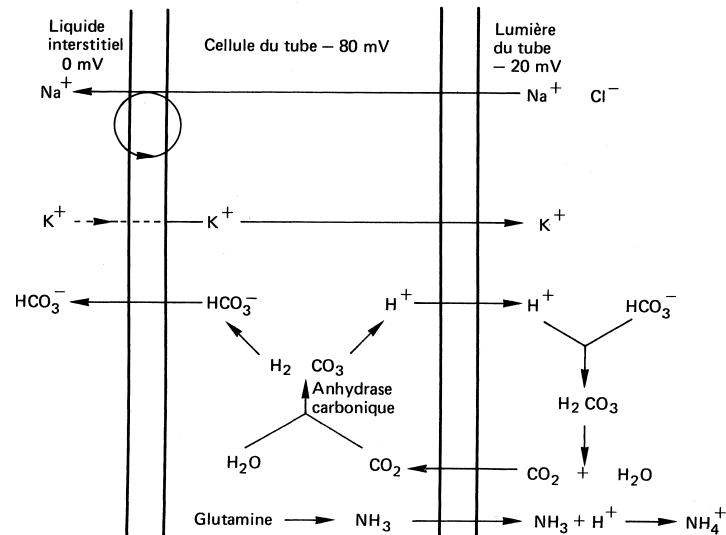


Fig. 28.2. Acidification de l'urine dans le tube distal.

de l'anse de Henlé est imperméable à l'eau. Seul le sodium est réabsorbé, l'urine devient hypotonique et crée le gradient osmotique corticopapillaire. La partie haute de la branche ascendante de l'anse de Henlé, le début du tube distal sont appelés le segment de dilution.

Dans le canal collecteur la perméabilité à l'eau est variable et sous la dépendance de l'hormone antidiurétique posthypophysaire (ADH). En présence d'ADH, le canal est perméable à l'eau, l'urine qu'il renferme s'équilibre avec le gradient corticopapillaire; elle se concentre et devient hypertonique. En l'absence d'ADH, le canal collecteur est imperméable à l'eau, l'urine qui provient du tube distal n'est pas modifiée : elle reste hypotonique.

Deux hormones interviennent dans la régulation de l'eau et des électrolytes, l'hormone antidiurétique dont nous venons de voir le mécanisme d'action et qui est sécrétée dans l'hypothalamus (neurosecreta) et libérée par la posthypophyse selon les besoins de l'osmorégulation, et l'aldostérone corticosurrénale qui contrôle l'échange du sodium et du potassium dans le tube distal et favorise la rétention du sodium et l'excrétion du potassium (fig. 28.3).

PRINCIPAUX DIURÉTIQUES

Les diurétiques peuvent être classés en sept grands groupes : les sulfamides salidiurétiques (thiazides et dérivés), les acides organiques diurétiques (furosémide), les antagonistes de l'aldostérone et apparentés (aldactone et triamterène), les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les diurétiques mercuriels, les xanthines, les diurétiques osmotiques.

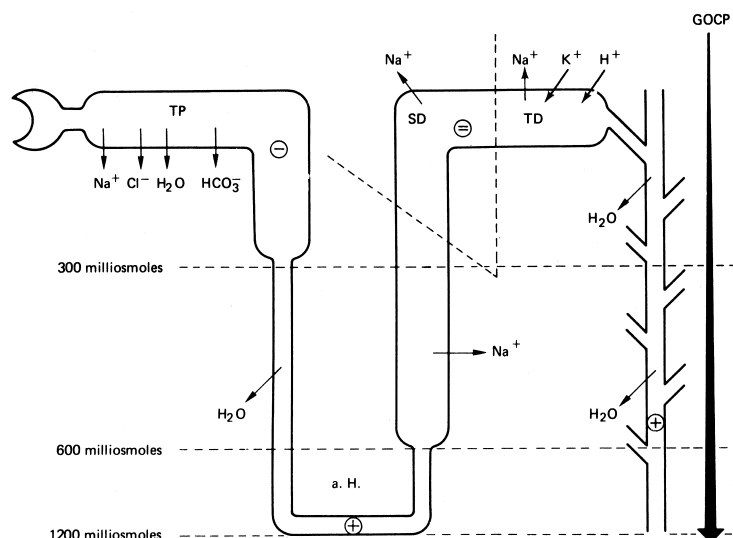


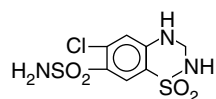
Fig. 28.3. Schéma du néphron et du mouvement de l'eau et des électrolytes.

TP : tube proximal ; TD : tube distal ; SD ; segment de dilution ; ⊖ isotonique ;
⊖ hypotonique ; ⊕ hypertonique ; GOCP : gradient osmotique corticopillaire.

Sulfamides salidiurétiques

Le type des sulfamides salidiurétiques est l'hydrochlorothiazide.

Hydrochlorothiazide. *Esidrex*



L'hydrochlorothiazide est une benzothiadiazine substituée.

□ Action diurétique

La diurèse est accrue. Elle peut atteindre 20 % du filtrat glomérulaire. L'urine est hypertonique et acide. L'élimination des chlorures et du sodium est augmentée par inhibition du cotransport sodium-chlorures. Le potassium n'est excrété que lorsque l'hydrochlorothiazide est donné à forte dose. Une faible quantité de bicarbonate est éliminée. L'élimination du calcium est diminuée.

❑ Action antihypertensive

L'hydrochlorothiazide abaisse la pression artérielle de l'hypertendu par diminution du liquide extracellulaire et probablement par une action propre puisque le diazoxide qui est une benzothiadiazine est hypotenseur sans être diurétique. Il diminue la résistance vasculaire périphérique. Il potentialise l'action des antihypertenseurs.

❑ Action sur l'anhydrase carbonique

L'hydrochlorothiazide est inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il s'agit là d'une action inhibitrice accessoire qui n'est pas responsable de l'action diurétique.

❑ Action sur le métabolisme

À dose continue l'hydrochlorothiazide peut provoquer de l'hyperglycémie et de l'hyperuricémie.

❑ Indications thérapeutiques

L'hydrochlorothiazide est indiqué dans les œdèmes d'origine cardiaque, dans les œdèmes de la grossesse, la toxémie gravidique, dans l'obésité, dans l'hypertension artérielle, aux doses orales quotidiennes de 25 à 100 mg. Sa durée d'action est de l'ordre de 9 heures.

L'hydrochlorothiazide est bien absorbé par le tube digestif. Il est éliminé tel quel par l'urine.

Son administration peut entraîner de l'asthénie, de l'hyperuricémie, de l'hyperglycémie, des modifications de la formule sanguine, des allergies. Le traitement doit être discontinu. Il faut surveiller le bilan électrolytique sanguin pour éviter l'hypokaliémie et l'hypercalcémie et assurer un apport en potassium.

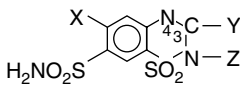
L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'intolérance aux sulfamides.

L'hydrochlorothiazide est porté sur la liste de l'OMS.

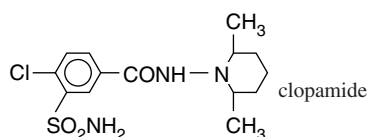
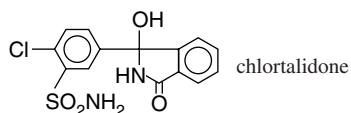
L'hydrochlorothiazide est associé aux antihypertenseurs : captopril (*Captea*, *Ecazide*), énalapril (*Co-Renitec*). À partir de l'hydrochlorothiazide ont été synthétisés de nombreux dérivés, d'une part en substituant au chlore en 6 une fonction trifluorométhyle, d'autre part en substituant un radical alcoyle en 3 (tableau 28.I).

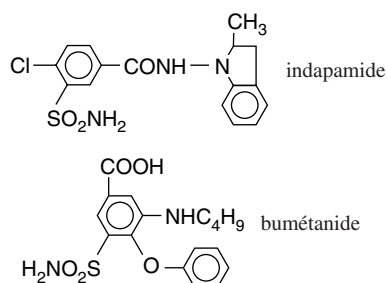
Citons les **bendrofluméthiazide** (*Naturine*), **buthiazide**, **hydrofluméthiazide**. Le **méthyclothiazide** est préconisé comme antihypertenseur.

Tableau 28.I. Diurétiques thiazidiques

					
	X	3-4	Y	Z	Activité natriurétique
Chlorothiazide	Cl	Δ	H	H	1
Hydrochlorothiazide	Cl		H	H	10
Hydrofluméthiazide	CF ₃	—	H	H	10
Benzthiazide	Cl	Δ	—CH ₂ S CH ₂ C ₆ H ₅	H	10
Buthiazide	Cl	—	 CH ₂ CH / \ CH ₃ CH ₃	H	
Méthyclothiazide	Cl	—	—CH ₂ Cl	CH ₃	200
Polythiazide	Cl	—	 CH ₂ S CH ₂ CF ₃	CH ₃	500

Comme dérivés voisins des benzothiazides et dont le mécanisme d'action est comparable, ont été synthétisés divers composés sulfamidés : la **chlortalidone** (*Logroton*), le **clopamide** (*Viskaldix*), l'**indapamide** (*Fludex*). L'indapamide est associé au perindopril (*Preterax*).

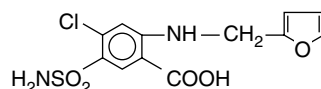




Ils sont indiqués comme diurétiques dans l'hypertension. L'hypokaliémie éventuelle doit être compensée par un apport de 1 à 3 g de potassium par jour (jus d'orange). Les traitements entraînent de la lassitude, des vertiges. La chlortalidone est sur la liste complémentaire de l'OMS.

Diurétiques de l'anse

Furosémide. *Lasilix*



Le furosémide est un dérivé de l'acide sulfanyl anthranilique.

Le furosémide agit sur le segment proximal du tube contourné en inhibant la réabsorption du sodium. Il intervient sur la branche ascendante de l'anse de Henlé et empêche la réabsorption du chlore et du sodium. Il provoque une augmentation de la filtration glomérulaire. L'urine formée est riche en sodium, potassium, chlorures, bicarbonates. Elle est diluée et neutre. L'excrétion du chlore l'emporte sur l'excrétion du sodium. La diurèse atteint 30 à 40 % du filtrat glomérulaire.

Cette importante excrétion d'électrolytes est expliquée par l'inhibition du co-transport Na^+ , K^+ , 2Cl^- .

Le furosémide abaisse la pression artérielle de l'hypertendu, provoque de l'hyperuricémie et de l'hyperglycémie, de l'hypokaliémie. La déshydratation peut être à l'origine de collapsus, de crampes et d'asthénie. À dose élevée, il présente un effet toxique sur l'oreille interne (vestibule et cochlée).

Le furosémide est indiqué dans le traitement des œdèmes et de l'hypertension aux doses orales quotidiennes de 40 à 80 mg. Son action est rapide et dure de 6 à 8 heures. Il est bien absorbé par le tube digestif.

Il est excrété par voie digestive et rénale sans transformation. En cas d'insuffisance rénale la voie d'excrétion biliaire supplée la voie rénale.

Les effets secondaires sont les mêmes que ceux des thiazidiques : hyperuricémie, hyperglycémie, hypokaliémie. De plus, le risque de déshydratation et

de collapsus est plus grand à cause du puissant effet diurétique du furosémide. À dose toxique l'oreille interne peut être atteinte (risque exceptionnel de surdité).

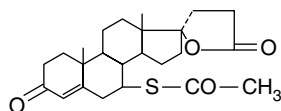
Le furosémide est sur la liste de l'OMS.

Le **bumétanide**, *Burinex*, est classé dans le groupe des diurétiques de l'anse pour son action pharmacologique quoique proche chimiquement des sulfamides salidiurétiques. Il inhibe la réabsorption du chlore et du sodium au niveau de l'anse de Henlé. Il est administré à la dose de 1 à 5 mg/j *per os* dans les œdèmes, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale. Il peut entraîner de la déshydratation, une augmentation de la glycémie, de l'uricémie, une hypokaliémie. La voie intraveineuse est indiquée en cas d'urgence.

Antagonistes de l'aldostérone et apparentés

Dans les antagonistes de l'aldostérone on distingue la spironolactone et la canrénone d'une part et le triamterène et l'amiloride d'autre part. Les deux premières sont antagonistes de l'aldostérone et s'opposent à la sortie du potassium, les deux autres sont des pseudo-antagonistes car leur action persiste chez l'animal surrénalectomisé : ils diminuent la perméabilité membranaire au sodium. Ils sont dits diurétiques d'épargne potassique ou diurétiques hyperkaliémisants.

Spironolactone. Aldactone



La spironolactone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone. Elle empêche la rétention sodée provoquée par cette dernière. Elle agit au niveau du tube contourné distal où elle s'oppose à l'excrétion du potassium et à la réabsorption du sodium. La diurèse aqueuse et sodée est augmentée, mais la diurèse potassique est diminuée.

La spironolactone est indiquée dans les cirrhoses ascitiques et œdémateuses, l'insuffisance cardiaque, le syndrome néphrotique, l'hypertension et l'hyperaldostéronisme. Elle est administrée à la dose quotidienne orale de 0,05 à 0,3 g.

Son action s'installe en deux à trois jours.

Elle peut entraîner des vomissements, des diarrhées, des éruptions cutanées, de l'hirsutisme, des douleurs des seins chez la femme et de la gynécomastie chez l'homme.

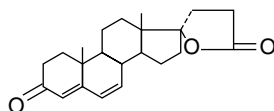
La spironolactone a une indication particulière dans la myasthénie grave. Elle permet de diminuer les doses d'anticholinestérasiques.

La spirinolactone est lentement absorbée par le tube digestif et lentement éliminée par voie digestive et rénale. Elle est métabolisée en canrénone avec création d'une double liaison et perte du radical sulfakylé.

La spironolactone est inscrite parmi les médicaments essentiels de l'OMS. Elle est associée au furosémide (*Aldalix*) ou à un thiazidique (*Aldactazine*).

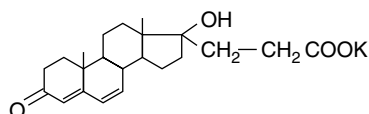
La **drospérédone**, 17- α spironolactone, est progestative, anti-androgène, anti-minéralo-corticoïde, empêche la rétention sodée. Elle est associée à l'éthinylestradiol comme contraceptif.

Canrénone



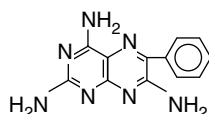
La canrénone possède les propriétés de la spironolactone. Elle a été utilisée dans les mêmes indications. Elle est contre-indiquée dans l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie.

Canrénoate de potassium. *Soludactone*



Le canrénoate de potassium est utilisé par voie intraveineuse lente ou en perfusion aux doses de 0,4-0,6 g dans les œdèmes cardiaques, les ascites cirrhotiques. Le canrénoate de potassium associé à la rescinnamine et à un diurétique thiazidique a été utilisé *per os* dans l'hypertension artérielle.

Triamtérène



Le triamterène est un dérivé de la ptéridine, proche de l'acide folique. Il diminue la perméabilité membranaire au sodium du tube contourné distal. Il entraîne l'excrétion de l'eau, du sodium, des chlorures, des bicarbonates. L'urine est alcaline. Il diminue l'excrétion du potassium.

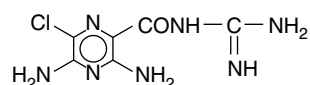
Son action s'établit en 2 à 4 heures. Le triamtérène est indiqué dans les œdèmes, ascites et cirrhoses aux doses journalières de 0,3 g.

Il peut être associé à des antihypertenseurs.

Il peut provoquer des nausées, vomissements et réactions allergiques. Proche des ptéridines, il pourrait altérer l'hématopoïèse et entraîner des anémies mégaloblastiques.

Il est utilisé en association avec d'autres diurétiques thiazidiques : cyclothiazide ; méthyclothiazide, *Isobar* ; hydrochlorothiazide, *Prestole*.

Amiloride. *Modamide*



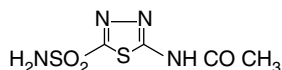
L'amiloride est un natriurique avec épargne du potassium. Il est actif au niveau du tube contourné distal où il s'oppose à la réabsorption du sodium et à l'excrétion du potassium. Il présente un effet synergique avec les dérivés thiazidiques et le furosémide auxquels il est souvent associé pour diminuer l'excrétion urinaire du potassium.

Il est administré aux doses orales journalières de 5 à 10 mg en association avec d'autres salidiurétiques (hydrochlorothiazide et amiloride : *Modurétic*). L'association triple, amiloride, hydrochlorothiazide et timolol (*Moducoren*) est indiquée dans l'hypertension artérielle.

Il peut entraîner des vomissements et diarrhées, de l'asthénie, des éruptions cutanées. Il est porté sur la liste de l'OMS.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Acétazolamide. *Diamox*



L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique doué de propriétés diurétiques. Il a ouvert la voie aux diurétiques sulfamidés. Sur le rein, il provoque une diurèse aqueuse avec accroissement de l'élimination du sodium, du potassium, des bicarbonates. L'urine est alcaline.

Sur l'œil, son effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique réduit la pression intraoculaire dans le glaucome chronique.

Sur le système nerveux central, il est anticonvulsivant, il réduit l'œdème cérébral, il régularise l'influx nerveux dans les aires corticales et sous-corticales.

Il diminue l'hypercapnie.

Son action inhibitrice de l'anhydrase carbonique s'exerce sur le tube contourné proximal et distal, sur les corps ciliaires, sur les plexus choroïdes, dans le sang.

278 Diurétiques

Il est utilisé aux doses orales quotidiennes de 0,2-0,5 g dans la rétention hydrosodée, l'épilepsie, le glaucome et par voie intraveineuse lente (1 à 2 g) en cas d'urgence dans l'œdème aigu du poumon, l'éclampsie.

L'acétazolamide est inscrit sur la liste de l'OMS.

Diurétiques mercuriels

Les diurétiques mercuriels ont été utilisés par voie intraveineuse. Ils entraînent une diurèse abondante avec excrétion du sodium, des chlorures, de l'eau. Ils induisent une alcalose hypochlorémique. Leur action s'épuise.

Xanthines

La **théobromine**, la **caféine**, la **théophylline** sont des diurétiques faibles, peu toxiques. Ils augmentent la filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal dans les vasa recta, améliorant ainsi l'irrigation sanguine.

Divers

L'eau en quantité importante augmente la diurèse (la quantité excrétée est supérieure à la quantité ingérée). Il se fait une diurèse osmotique par blocage de l'hormone antidiurétique.

Les sels de potassium, certains sucres (mannitol, sorbitol), le vin blanc sont des diurétiques osmotiques qui empêchent la réabsorption de l'eau au niveau du tube proximal. Le **mannitol** est sur la liste des médicaments de l'OMS.

Le tableau 28.II résume l'action de divers diurétiques sur le volume et la composition de l'urine.

Tableau 28.II. Composition en électrolytes de l'urine sous l'influence de divers diurétiques.

	Volume ml/min	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
			en mEq/l			
Témoins	1	6	50	15	60	1
Thiazidiques	3	7,4	150	25	150	25
Furosémide	8	6	140	10	155	1
Acide étacrynique						
Triamtérène						
Acétazolamide	3	7,2	130	5	120	15
Acétazolamide	3	8,2	70	60	15	120
Mercuriels	7	6	150	8	160	1
Théophylline éthylène diamine	3	6	150	15	160	1
Mannitol	10	6,5	90	15	110	4

MÉCANISME D'ACTION DES DIURÉTIQUES

Les diurétiques ont des points d'action divers le long du néphron (fig. 28.4). Au niveau de la *filtration glomérulaire*, les xanthines augmentent le débit plasmatique rénal et la filtration glomérulaire.

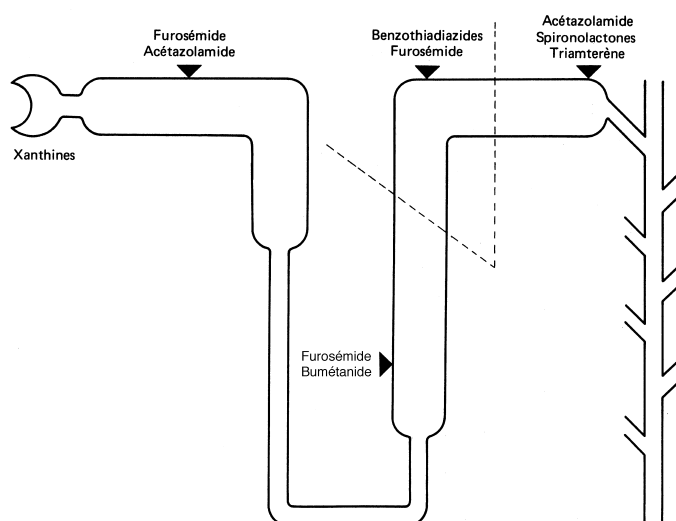


Fig. 28.4. Lieux d'action des principaux diurétiques.

Sur le *tube contourné proximal*, les solutions hypertoniques ou osmotiques (mannitol) diminuent la réabsorption de l'eau et provoquent la diurèse osmotique. L'acétazolamide inhibe l'anhydrase carbonique et empêche la réabsorption des bicarbonates. Le furosémide et le bumétanide inhibent la réabsorption du sodium. Pour les autres diurétiques l'action sur le tube proximal est accessoire.

Sur l'*anse de Henlé*, *mécanisme de concentration urinaire*, le bumétanide et le furosémide inhibent la réabsorption du sodium et détruisent le gradient osmotique corticopapillaire. Cette action se situe sur la branche ascendante. L'acide étacrynique inhibe les fonctions thiols des enzymes de la réabsorption. Les mercuriels inhibent l'ATP-ase membranaire.

Sur l'*anse de Henlé*, *mécanisme de dilution urinaire*, dans la partie terminale de la branche ascendante et le début du tube distal (segment de dilution), les benzothiadiazides et les mercuriels diminuent la réabsorption du sodium. L'acétazolamide réduit la réabsorption des bicarbonates.

Sur le *tube distal*, par inhibition de l'anhydrase carbonique l'acétazolamide et un peu les benzothiadiazides perturbent les échanges entre Na^+ et H^+ et provoquent une élimination des bicarbonates.

Les benzothiadiazides stimulent les échanges entre K^+ et Na^+ et augmentent la kaliurie.

Les spironolactones, le triamterène inhibent les échanges entre K^+ et Na^+ et diminuent la kaliurie.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES DIURÉTIQUES

Les méthodes d'étude vont du tri pharmacologique à des recherches plus spécifiques sur la composition de l'urine, le mécanisme et le lieu d'action.

Tri pharmacologique

On mesure la diurèse chez le chien ou le rat après administration du diurétique et surcharge aqueuse ou chlorurée sodique.

Diurèse interrompue

La méthode de diurèse interrompue ou *stop flow* consiste à induire sur le rat une polyurie expérimentale au mannitol. Le flot urinaire est interrompu dans un rein en pinçant un uretère cathétérisé. L'urine immobilisée a une composition différente en chaque point de la lumière du néphron. Lorsqu'on libère l'uretère, l'urine s'échappe rapidement du cathéter, les échanges n'interviennent pas et les échantillons recueillis renseignent sur le siège des fonctions d'excrétion et de réabsorption des constituants de l'urine.

Microponctions

Des micropipettes sont introduites dans la lumière du néphron en divers points. La composition de l'urine aux différents points du néphron renseigne sur le fonctionnement rénal et l'action des diurétiques.

Clairance de l'eau libre

La méthode de la clairance de l'eau libre consiste à mesurer le volume d'urine émise et la concentration osmotique du plasma et de l'urine.

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} \times V$$

C_{osm} = clairance osmolaire en ml/mn

U_{osm} = osmolarité de l'urine

P_{osm} = osmolarité du plasma

V = volume urinaire en ml/min = débit urinaire.

La différence entre la clairance osmolaire et le débit urinaire est appelé clairance de l'eau libre, C_{H_2O} :

$$C_{H_2O} = V - C_{\text{osm}}$$

La clairance de l'eau libre est positive en cas de diurèse aqueuse, l'urine est hypotonique, l'action de l'hormone antidiurétique est inhibée.

La clairance de l'eau libre est négative en cas d'hydropénie, l'urine est hypertonique, la sécrétion de l'hormone antidiurétique est maximale. La clairance négative de l'eau libre est appelée transport maximal de l'eau libre, $T_{C_{H_2O}}$:

$$T_{C_{H_2O}} = -C_{H_2O}$$

Le transport maximal de l'eau libre s'effectue dans le segment de concentration corticomédullaire, du tube collecteur vers la papille.

La clairance de l'eau libre représente la capacité de réabsorption du sodium dans le segment de dilution.

Rappelons que l'eau libre est le volume d'eau distillée (libre de substance dissoute) qu'il faut ajouter ou retrancher à un volume d'urine pour la rendre isotonique au plasma (306 milliosmoles).

Les variations de la clairance de l'eau libre C_{H_2O} et du transport maximal de l'eau libre $T_{C_{H_2O}}$ apportent des indications sur l'activité des diurétiques.

Si C_{H_2O} est diminuée chez des animaux en diurèse aqueuse et si $T_{C_{H_2O}}$ est constant chez des animaux hydropéniques, c'est que la drogue diminue le processus de dilution dans le segment de dilution.

Si C_{H_2O} est diminuée chez des animaux en diurèse aqueuse et que $T_{C_{H_2O}}$ est diminué chez des animaux en hydropénie, le diurétique diminue la réabsorption du sodium dans la branche montante de l'anse de Henlé.

Si C_{H_2O} est diminuée, le produit étudié agit sur la concentration de l'urine dans l'anse de Henlé.

Si C_{H_2O} et $T_{C_{H_2O}}$ sont augmentés, le médicament inhibe la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal.

Autres méthodes

Mesure du gradient du sodium et de l'urée dans des coupes de rein.

Analyse du fonctionnement enzymatique sur coupes de rein (anhydrase carbonique, ATP-ase, etc.).

V

Médicaments
des troubles de l'hémostase

Les médicaments de l'hémostase comprennent ceux qui facilitent la coagulation et empêchent les saignements et ceux qui au contraire bloquent la coagulation et évitent les thromboses. Dans le premier groupe nous avons les hémostatiques, les médicaments substitutifs en cas de syndrome hémorragique et les antifibrinolytiques. Dans le deuxième groupe nous trouvons les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires et les fibrinolytiques. Nous traiterons, dans cette partie, des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires.

29 | ANTICOAGULANTS

Les anticoagulants sont des médicaments qui empêchent la coagulation du sang *in vivo* par une action directe sur les facteurs de la coagulation ou par une action indirecte sur la synthèse des composants qui interviennent dans le mécanisme de l'hémostase.

On distingue les antithrombiques avec l'héparine et les antivitamines K qui empêchent l'activation de la coagulation.

MÉCANISME DE LA COAGULATION SANGUINE

La coagulation sanguine est due à la transformation du fibrinogène en fibrine, laquelle enserme dans un réseau les cellules sanguines. Cette transformation se fait sous l'influence d'une enzyme, la thrombine. La thrombine est formée par activation de la prothrombine sous l'influence d'une thromboplastine en présence d'ions calcium. La thromboplastine provient du plasma (thromboplastine intrinsèque) ou des tissus (thromboplastine extrinsèque). Elle est activée par des facteurs plasmatiques et plaquettaires pour la voie intrinsèque et par des facteurs tissulaires et plasmatiques pour la voie extrinsèque (fig. 29.1).

© MASSON. La photocopie non autorisée est un délit.

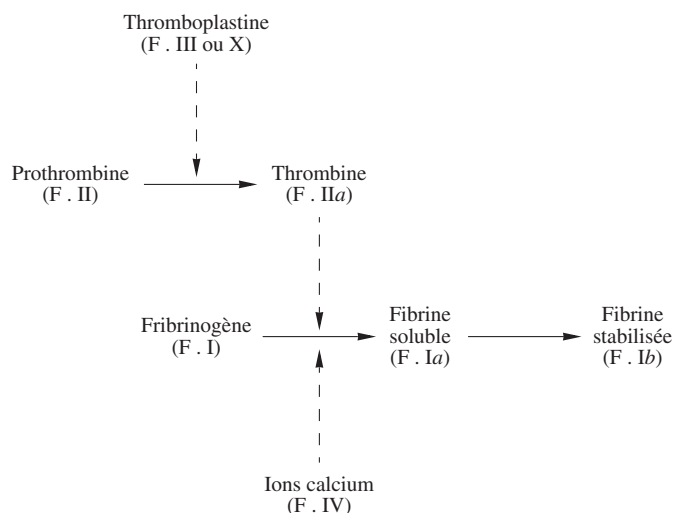


Fig. 29.1. Schéma de la coagulation sanguine.

Par la voie intrinsèque, le facteur Hageman (F . XII) est activé par contact sur les surfaces sur lesquelles il se fixe. Le facteur XII fixé est à son tour activé par la kallicréine. Le facteur XII active le facteur XI, qui, à son tour, active le facteur IX. Le facteur IXa (activé) associé au facteur VIII, au facteur III, aux ions calcium, à des micelles phospholipidiques provenant des plaquettes sanguines active le facteur X. Le facteur Xa (activé), en présence de calcium, de facteur V et de phospholipides active la prothrombine en thrombine.

Par la voie extrinsèque, la proconvertine (F . VII) est activée par les facteurs activés XIIa, XIa et la kallicréine. Le facteur VIIa (activé), en présence de calcium, de facteur III, active le facteur X. La voie extrinsèque rejoint la voie intrinsèque : le facteur Xa (activé), en présence de calcium, de facteur V et de phospholipides active la prothrombine en thrombine (voir tableau 29.I et fig. 29.2).

Tableau 29.I. Facteurs de l'hémostase.

<i>Facteur</i>	<i>Synonyme</i>
I	Fibrinogène
Ia	Fibrine soluble
Ib	Fibrine stabilisée
II	Prothrombine
III	Thromboplastine tissulaire
IV	Calcium
V	Pro-accélélerine ou facteur labile
VII	Proconvertine
VIII	Facteur anti-hémophilique A
IX	Facteur anti-hémophilique B ou Facteur Christmas
X	Facteur Stuart
XI	Plasma thromboplastine-antécédent
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine

Le facteur Xa (activé) est le principal facteur qui est inhibé par l'héparine après l'interaction de l'héparine avec son cofacteur, l'antithrombine III présente dans le plasma. La synthèse des facteurs II, VII, IX et XI est diminuée par les antivitamines K.

Le facteur III est la thromboplastine tissulaire; le facteur X ou facteur de Stuart, après son activation, constitue la thromboplastine activée.

La voie intrinsèque demande plusieurs minutes pour que s'active le facteur X alors que, par la voie extrinsèque, cette activation se fait en quelques secondes.

Héparine

L'héparine est un mucopolysaccharide anionique d'un poids moléculaire moyen de 15 000 daltons constitué de polymères de deux saccharides différents (8 à 15 séquences de chacun des disaccharides). Elle est préparée à partir de poumons de bœuf et de muqueuse intestinale de porc.

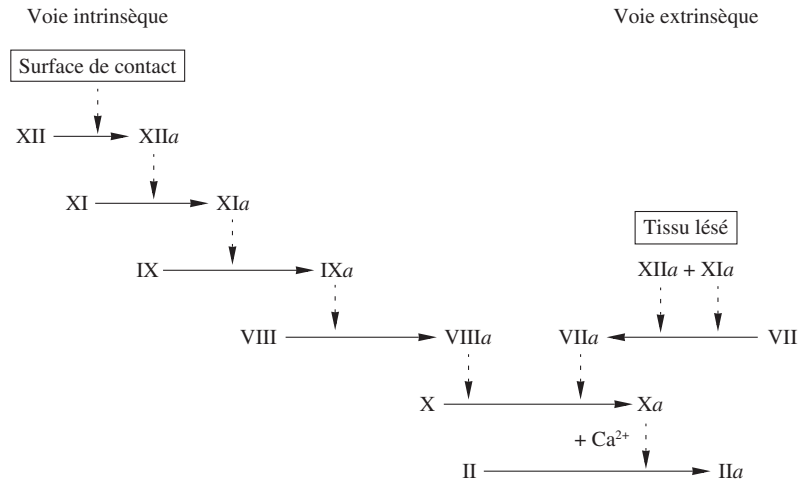
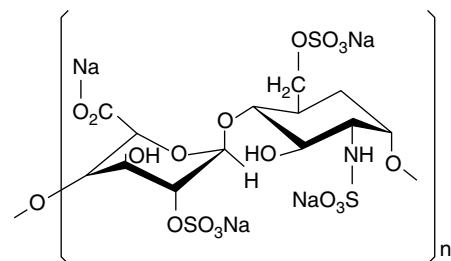


Fig. 29.2. Voies intrinsèque et extrinsèque d'activation des facteurs de la coagulation.

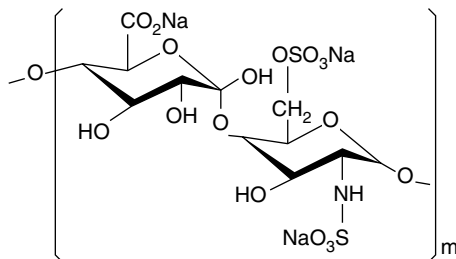
a : facteur activé doué de propriétés enzymatiques.

—> transformation d'un facteur en facteur activé.

- -> action enzymatique du facteur activé.



Disaccharide : acide L-iduronique - D-glucosamine



Disaccharide : acide D-glucuronique - D-glucosamine

Action anticoagulante

L'action anticoagulante de l'héparine se manifeste *in vitro* et *in vivo*. Elle est immédiate.

L'héparine se lie à une α_2 globuline présente dans le plasma, l'antithrombine III. L'antithrombine III est un inhibiteur des protéases qui neutralise la thrombine. La liaison de l'héparine à l'antithrombine III accélère le mécanisme de neutralisation de la thrombine. L'antithrombine III inhibe les facteurs de coagulation activés : kallikréine, XIIa, XIa, IXa, Xa et XIIIa en plus de la thrombine.

À faible dose l'héparine accélère et amplifie l'inhibition du facteur Xa et donc la transformation de la prothrombine en thrombine.

Administrée de façon répétée et continue l'héparine peut conduire à une réduction progressive de l'activité de l'antithrombine III.

L'héparine inhibe l'agrégation plaquettaire. Elle est elle-même inhibée par une protéine basique qui se trouve dans des granules : le facteur 4 plaquettaire.

Action sur la lipoprotéine-lipase

L'héparine libérerait la lipoprotéine lipase des tissus vers le courant sanguin. Cette enzyme hydrolyse les triglycérides des chylomicrons et des lipoprotéines de très basse densité. Il s'ensuit une clarification des plasmas lipémiques lactescents : c'est le « pouvoir clarifiant » de l'héparine.

Autres effets

L'héparine accélère l'inactivation de la plasmine (enzyme protéolytique hydrolysant la fibrine) par l'antithrombine III.

L'héparine aurait un effet anti-inflammatoire dont le mécanisme est inconnu.

Pharmacocinétique

L'héparine est inactivée par le tube digestif. Elle est administrée par voie intraveineuse (héparine sodique) ou par voie sous cutanée : héparinate de calcium (*Calciparine*).

Après injection intraveineuse la demi-vie chez l'homme est de 1,5 heure. L'héparine se lie aux globulines et au fibrinogène.

L'héparine serait dégradée par le foie et éliminée par le rein. Elle ne franchit pas la barrière placentaire, c'est pourquoi elle est administrée aux femmes enceintes.

Effets latéraux

L'héparine est bien tolérée. Les réactions allergiques sont rares. Par traitement prolongé elle peut provoquer une ostéoporose. On a rapporté des cas d'alopécie.

Elle provoque une hypocoagulabilité avec risque d'hématurie, d'hémorragie, d'ulcères gastriques, d'hémorragies digestives, cérébro-méningées, ou d'hématome

rétropéritonéal. En cas d'hémorragie, on administre du sulfate de protamine (1 mg de sulfate de protamine neutralise 100 UI d'héparine).

Associations et interactions médicamenteuses

L'action de l'héparine peut être potentialisée par l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, par des antiagrégants plaquettaires et par les antivitamines K.

Indications thérapeutiques

L'héparine est indiquée dans les maladies thrombo-emboliques, par voie sous cutanée 5 000 UI, 3 fois par jour, dans les manifestations de l'athérosclérose (angine de poitrine, séquelles d'infarctus, artérites) 2 500 UI, IV 2 ou 3 fois par semaine, et enfin dans la prévention des thromboses veineuses.

L'héparine est prescrite chez les femmes enceintes en cas d'accident thrombotique.

La surveillance de la thérapeutique se fait par la mesure du temps de Howell. Le temps de Howell, en cas de traitement, est compris entre 2 et 2,5 fois le temps d'un témoin.

L'héparine est contre-indiquée en cas d'hémophilie, de thrombopénie, d'ictère, de cirrhose, d'ulcère en évolution, d'accident vasculaire cérébral.

Dérivés de l'héparine de bas poids moléculaire

La fragmentation de l'héparine (15 000 daltons) en chaînes plus courtes (4 000 daltons) conduit à la dissociation des propriétés anticoagulantes des propriétés antithrombotiques et à une meilleure biodisponibilité. Ainsi la prévention de la formation endovasculaire de caillots est assurée avec un moindre risque de saignements par hypocoagulabilité sanguine.

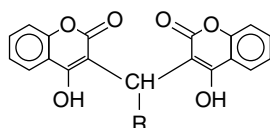
Les héparines de bas poids moléculaire ont une activité antifacteur Xa (effet antithrombotique) beaucoup plus élevée que l'activité antifacteur IIa (effet antithrombinique). Elles sont administrées par voie sous-cutanée en une dose journalière ou, éventuellement, par voie intraveineuse dans la prévention ou le traitement de la maladie thrombo-embolique pouvant survenir après intervention chirurgicale. Elles peuvent être administrées dans la ligne artérielle d'un circuit d'hémodialyse pour éviter la formation de caillots dans le circuit extracorporel d'hémodialysés. On connaît la **nadroparine**, *Fraxiparine*, injectée uniquement par voie sous-cutanée, l'**énoxaparine** (*Lovenox*) aux indications et aux dosages légèrement différents les unes par rapport aux autres.

L'administration des héparines de bas poids moléculaire peut interférer avec les antivitamines K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiagrégants plaquettaires. Elle est contre-indiquée dans les ulcères gastro-duodénaux en évolution et dans les thrombocytopénies. Elle présente des risques de thrombopénie et de saignements en cas de surdosage.

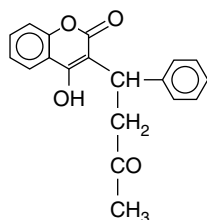
ANTIVITAMINES K

Les antivitamines K appartiennent à la série de la coumarine ou à la série de la phényl indane-dione.

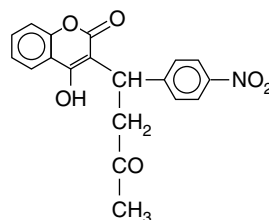
Dérivés de la coumarine



R = H : **dicoumarol**; R = $\text{—COOC}_2\text{H}_5$: **biscoumacétate d'éthyle**

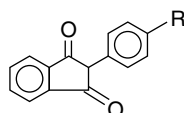


Warfarine (*Coumadine*)



Acénocoumarol (*Sintrom*)

Dérivés de l'indane-dione



R = H : **Phénindione**; R = —OCH_3 : **Anisindione**

R = F : **Fluindione** (*Previscan*)

Action anticoagulante

L'action anticoagulante ne se manifeste qu'*in vivo* après un délai de 8 à 12 heures qui suit la prise orale ou intraveineuse d'antivitamine K. L'action anticoagulante ne se manifeste pas *in vitro*.

Les antivitamines K agissent en inhibant la synthèse des facteurs II, VII, IX et X, par compétition avec la vitamine K, pour former le groupement prosthétique de systèmes enzymatiques de biosynthèse de ces facteurs. Il en résulte une hypoprothrombinémie.

L'action anticoagulante est révélée par un allongement du temps de Quick. L'arrêt du traitement ramène progressivement à la normale ce temps.

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma oxalaté recalcifié en présence de thromboplastine tissulaire. L'INR (*International Normalized Ratio*) est le rapport normalisé du temps de Quick du patient à un temps de Quick témoin. Il est compris entre 2 et 3 sous anticoagulant antivitamine K.

Pharmacocinétique

Après administration orale, les antivitamines K sont rapidement résorbées par le tube digestif. Elles passent dans le sang où elles se trouvent liées aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine : warfarine (plus de 97 %), biscoumacétate d'éthyle (80 %), acénocoumarol (74 %), phénindione (70 %). Seule la fraction libre est active. Toute substance qui déplacerait une antivitamine K de sa liaison avec l'albumine augmenterait l'action anticoagulante et entraînerait un risque d'hémorragie. Pour saturer les liaisons en début de traitement, il faut donner une dose d'attaque forte puis des doses d'entretien réduites.

Les antivitamines K sont métabolisées dans le foie : ouverture du cycle lactonique et glycuconjugaion. Elles suivent un cycle entéro-hépatique.

L'élimination des antivitamines K est principalement urinaire. Les dérivés de l'indanedione colorent en rouge les urines.

On distingue les antivitamines K selon le temps de latence et la durée de l'action. Temps de latence inférieur à 24 heures : biscoumacétate d'éthyle et phénindione ; temps de latence inférieur à 36 heures : acénocoumarol ; temps de latence supérieur à 36 heures : dicoumarol, warfarine. La durée de l'action ne suit pas la demi-vie plasmatique. La durée de l'action va en s'allongeant du biscoumacétate d'éthyle (36-48 h) aux acénocoumarol (48 à 72 h), phénindione (72-92 h), warfarine et dicoumarol (96-120 h).

Effets latéraux

Les antivitamines K sont bien tolérées. On a observé des troubles digestifs, de l'urticaire et de l'alopecie (biscoumacétate d'éthyle et warfarine), des ulcérations buccales (acénocoumarol). La phénindione entraîne des réactions d'hypersensibilité : lésions hépatiques, rénales, diarrhées.

Les accidents hémorragiques surviennent en cas de lésion préexistante : ulcère, accident vasculaire cérébral. Les accidents peuvent être traités par injection intraveineuse de vitamine K₁ (10 à 15 mg) et en cas d'urgence par l'injection des facteurs PPSB (facteurs II, VII, X, IX : prothrombine, proconvertine, facteur de Stuart, facteur antihémophilique B).

Associations et interactions médicamenteuses

Nous distinguerons les associations qui accroissent les effets des antivitamines K :

- par déplacement de la liaison avec la sérum albumine :
 - AINS : salicylés, phénylbutazone, indométacine ; clofibrate, acide étacrynique, sulfamides, acide tiénilique, miconazole ;

292 *Anticoagulants*

- par diminution de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, X :
 - salicylés, acide méfénamique, paracétamol, quinine, quinidine, mercaptopurine,
 - par diminution du catabolisme des antivitamines K : allopurinol, chloramphénicol, disulfirame, nortriptyline,
 - par diminution de la synthèse de la vitamine K : antibiotiques à large spectre,
 - par diminution de la clairance rénale : probénécide;

et les associations qui diminuent les effets anticoagulants :

- par diminution de la résorption digestive des antivitamines K : antiacides gastriques, cholestyramine;
- par augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation : œstrogènes, vitamine K₁;
- par induction enzymatique du catabolisme des antivitamines K : barbituriques, glutéthimide, méprobamate, chlordiazépoxide, rifampicine, griséofulvine.

Les antivitamines K inhibent l'oxydation des sulfamides antidiabétiques oraux, pouvant ainsi provoquer une hypoglycémie importante.

Le dicoumarol associé à la phénytoïne peut entraîner des intoxications par cette dernière.

Indications thérapeutiques

Les antivitamines K sont indiquées dans la prévention des maladies thromboemboliques. Elles sont administrées par voie orale.

Elles sont contre-indiquées dans la grossesse : en effet, elles traversent le placenta et induisent des hémorragies néonatales.

Les posologies moyennes quotidiennes orales sont différentes selon les produits : acénocoumarol : 2 mg; warfarine : 5 mg; anisindione : 50-75 mg; phénindione : 75 mg; biscoumacétate d'éthyle : 300 mg.

30 | ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments qui empêchent le fonctionnement des plaquettes, c'est-à-dire leur adhésion aux parois des vaisseaux et leur agrégation, inhibant la formation du clou plaquettaire. Ils prolongent ainsi le temps de saignement. Ils interviennent sur l'hémostase primaire. Ils sont utilisés pour prévenir et traiter les thromboses artérielles mais leur efficacité est discutée.

AGRÉGATION PLAQUETTAIRE

Lors de la formation du thrombus blanc ou clou plaquettaire on observe quatre phases :

- L'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée; ce mécanisme se produit *in vitro* sur des fibres de collagène. La prostacycline PGI_2 inhibe ce processus.
- L'agrégation primaire, déclenchée par l'adénosine diphosphate (ADP) tissulaire; cette agrégation est réversible et Ca-dépendante.
- La libération, à partir des granules de la plaquette, d'adrénaline, de sérotonine, d'ADP et de facteurs plaquettaires dont l'un (facteur 2 plaquettaire) favorise la formation de la fibrine et l'autre (facteur 4 plaquettaire) neutralise l'héparine. La libération plaquettaire est potentialisée par le thromboxane A_2 (TXA_2) et par le PAF acéther.
- L'agrégation secondaire se manifeste par la « métamorphose visqueuse », qui rend irréversible l'agrégation et qui est catalysée par la libération des principes actifs contenus dans les granules.

Le rôle respectif de la prostacycline et du thromboxane est le suivant : la prostacycline serait formée dans la paroi vasculaire et présente dans le torrent circulatoire où elle s'opposerait à l'agrégation des plaquettes. Le thromboxane A_2 serait formé lors de l'agrégation des plaquettes : la stimulation des plaquettes activerait une phospholipase membranaire qui libérerait l'acide arachidonique. Celui-ci, sous l'influence de la cyclo-oxygénase, se transformerait en endoperoxydes et thromboxane A_2 . La prostaglandine E_2 (PGE_2), à faible concentration, potentialise l'agrégation plaquettaire.

Les antiagrégants plaquettaires agissent selon différents mécanismes : en inhibant la synthèse des prostaglandines et du thromboxane, en empêchant l'adhésion des plaquettes sur les parois vasculaires, en agissant sur la phosphorylation des nucléotides cycliques.

Plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens sont doués de propriétés antiagrégantes plaquettaires.

ANTIAGRÉGANTS

Aspirine

L'aspirine, à des doses orales journalières de 75 à 300 mg, est un puissant antiagrégant plaquettaire, indiqué dans la prévention des accidents thrombotiques cardiovasculaires.

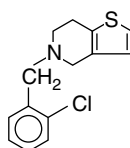
Elle inhibe l'agrégation des plaquettes induite par le collagène *in vitro*. Elle inhibe également l'agrégation déterminée par l'ADP. L'aspirine allongerait la durée de vie des plaquettes. Son action s'expliquerait par un blocage de la phosphorylation oxydative intraplaquettaire, par une acétylation des enzymes de synthèse des prostaglandines et du thromboxane, par une inhibition de la libération d'ADP intraplaquettaire.

L'aspirine a été étudiée pour ses autres propriétés aux chapitres « Analgésiques et antipyrétiques » et « Anti-inflammatoires ».

– L'**indométacine** (*Indocid*) ainsi que d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont réputés antiagrégants plaquettaires, probablement par inhibition de la cyclo-oxygénase (fénamates, oxicams, profénides).

– Le **dipyridamole** (*Persantine*) antiangoreux, inhibe *in vitro* l'agrégation des plaquettes provoquée par l'ADP. Il a été associé aux antivitamines K pour prévenir l'embolisation des valves cardiaques de prothèse. Il a été associé à l'aspirine pour prolonger la vie des plaquettes sanguines dans les affections thrombotiques. Son mécanisme d'action serait double, d'une part, une potentialisation de la prostacycline (antiagrégante), d'autre part, une inhibition de la phosphodiesterase de classe V, ce qui augmenterait le taux intraplaquettaire d'AMP cyclique (un taux intraplaquettaire élevé d'AMP cyclique s'oppose à l'agrégation). Le dipyridamole est donné à la dose orale moyenne de 300 mg/j. Il n'allonge pas le temps de saignement et on peut l'associer aux anticoagulants.

Ticlopidine. Ticlid



La ticlopidine est une chlorobenzyl-tétra-hydrothiénopyridine.

La ticlopidine inhibe l'agrégation plaquettaire induite expérimentalement par le collagène, l'ADP ou la thrombine. Elle inhibe l'adhésion des plaquettes aux billes de verre.

Elle inhibe la formation de caillots endovasculaires chez le rat à aorte abdominale lésée. Chez l'homme, elle est antiagrégante et elle prolonge le temps de

saignement. Elle est prescrite aux doses orales journalières de 0,25 à 0,50 g. Elle est rapidement absorbée par le tube digestif. Elle est rapidement éliminée par la bile après un cycle entérohépatique et une dégradation en plusieurs métabolites.

La ticlopidine peut entraîner des hémorragies, de l'agranulocytose, des vomissements et des diarrhées.

Elle est administrée sous surveillance de l'hémostase, chez les patients en circulation extracorporelle ou en hémodialyse chronique.

Clopidogrel. *Plavix*

Le **clopidogrel**, *Plavix*, est une thiénoypyridine antithrombotique, administrée par voie orale à la dose de 75 mg/j dans les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, l'artérite des membres inférieurs, le syndrome coronaire aigu. Le clopidogrel empêche la fixation de l'ADP sur son récepteur plaquettaire, inhibe l'agrégation primaire. Le clopidogrol ne provoque pas d'agranulocytose.

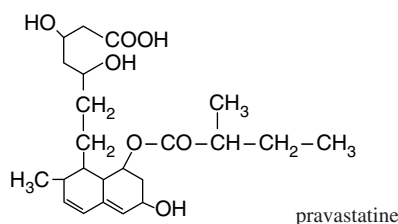
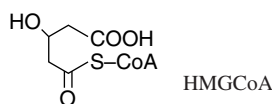
HYPOLIPÉMIANTS

Deux principales fractions lipidiques circulent dans le sang, à savoir :

- le cholestérol, synthétisé en grande partie dans le foie, est à l'état libre ou estérifié. Il constitue dans les conditions pathologiques la partie la plus importante de la plaque d'athérome et représente un facteur de risque cardiovasculaire ;
- les triglycérides, substances énergétiques d'origine alimentaire.

Les lipides sont véhiculés dans le sang sous forme de lipoprotéines. Ces composés sont constitués de triglycérides, de cholestérol, d'acides gras et de protéines variées, les apoprotéines. Il existe différentes lipoprotéines : Chylomicrons, lipoprotéines de très faible densité (VLDL, *very low-density lipoproteins*), de faible densité (LDL, *low-density lipoproteins*), de haute densité (HDL, *high-density lipoproteins*) ou de densité intermédiaire (IDL, *intermediate-density lipoproteins*). Le cholestérol est synthétisé par le foie, à partir de l'acétylcoenzyme A provenant du cycle de Krebs, en bêtahydroxybêtaméthylglutarylcoenzyme A (HMGCoA). Ce dernier est transformé en acide mévalonique, plaque tournante de la biosynthèse du cholestérol grâce à une enzyme, la HMGCoA-réductase, qui catalyse la réaction. Le cholestérol régule négativement cette enzyme.

Les inhibiteurs de la HMGCoA-réductase constituent un groupe de médicaments analogues structuraux partiels de l'acide mévalonique appelés **statines**, lesquelles induisent une baisse importante de la cholestérolémie. Très voisins, ils diffèrent par leur activité expérimentale et leur durée d'action. Notons la **simvastatine** (*Zocor*, *Lodalès*), la **pravastatine** (*Elisor*, *Vasten*), la **fluvastatine** (*Fractal*) et l'**atorvastatine** (*Tahor*).

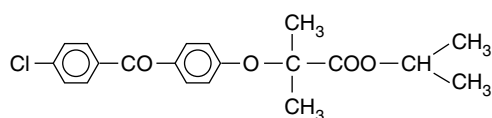


Ces médicaments sont administrés en une prise orale unique le soir. Leur demi-vie plasmatique est de 2 à 3 heures. On signale des risques d'élévation des transaminases et des atteintes musculaires douloureuses avec augmentation de la créatine-phosphokinase.

D'autres substances empêchent la résorption intestinale du cholestérol apporté par l'alimentation, telle une résine échangeuse d'ions, la **colestyramine** (*Questran*), à forte affinité pour les acides biliaires.

D'autres, enfin, agissent plus largement sur le métabolisme des lipoprotéines. Le médicament initial est le **clofibrate**, représentant la classe des **fibrates** ou phénoxy-isobutyrate substitués, lequel n'est plus utilisé.

Fénofibrate. *Lipanthyl*



Le fénofibrate est un ester de l'acide chlorobenzoyl-phénoxybutyrique et de l'alcool isopropylique, hydrolysé dans l'organisme. Il entraîne une baisse des VLDL en réponse à l'activation de la lipoprotéine-lipase périphérique avec une baisse sensible des LDL qui conduit à une diminution des triglycérides et du cholestérol et une élévation légère des HDL. Des troubles hépatiques et musculaires sont signalés comme pour les statines. L'action des antivitamines K est potentialisée, l'agrégation plaquettaire est diminuée.

Le **béza-fibrate** (*Befizal*), le **ciprofibrate** (*Lipantor*), le **gemfibrozil** (*Lipur*) ont des mécanismes d'action voisins.

VI

Médicaments
des réactions tissulaires

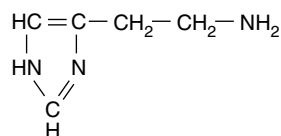
Nous grouperons dans cette partie les médicaments utilisés pour provoquer des réactions tissulaires, comme l'histamine, ou au contraire pour inhiber des réactions trop brutales suscitées par la libération d'amines biogènes ou plus généralement de substances endogènes appelées autacoïdes. Ces médicaments sont les antihistaminiques et les anti-inflammatoires. Ces derniers possèdent des propriétés immunomodulatrices qui influent profondément sur les réactions de défense de l'organisme.

Les transmissions mises en jeu concernent l'histamine, la sérotonine et les prostaglandines.

HISTAMINE ET ANTIHISTAMINIQUES

L'histamine est une amine biogène découverte par Dale en 1910. Elle est responsable de plusieurs réactions vasculaires et glandulaires inhibées par les antihistaminiques classés en deux groupes anti-H₁ et anti-H₂.

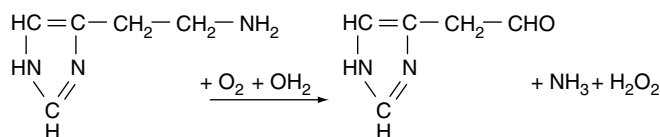
Histamine



L'histamine, β imidazol éthylamine, est formée par décarboxylation de l'histidine sous l'action d'une histidine décarboxylase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). On trouve de l'histamine dans les aliments carnés avariés (poissons, pâtés, viandes faisandées). L'histamine traverse difficilement la barrière intestinale sauf quand elle est associée à d'autres amines de dégradation, putrescine et cadavérine. L'histamine est véhiculée dans le sang liée à une glycoprotéine et aux éléments figurés, à une concentration de 50 µg/l.

L'histamine est largement distribuée dans le tissu pulmonaire, le tissu cutané, le tissu hépatique (de 20 à 50 µg/g). Elle se trouve concentrée dans les granulations basophiles des mastocytes ou elle est combinée à l'héparine et à une protéine. Hors des mastocytes on trouve de l'histamine dans les neurones histaminergiques du cerveau, dans le tissu cutané humain, dans la muqueuse gastrique.

L'histamine est inactivée dans l'organisme par trois processus enzymatiques. Le premier est une désamination oxydative sous l'effet d'une diamine-oxydase, l'histaminase, présente dans le rein, la muqueuse intestinale, les plaquettes sanguines et à un moindre degré dans le foie et les poumons. Au cours de la grossesse on constate une augmentation de l'activité histaminasique du placenta maternel. La réaction d'inactivation est :



Il se forme de l'imidazolacétaldéhyde qui se transforme en acide imidazolacétique.

Le deuxième processus est une transméthylation sur la fonction amine secondaire sous l'influence d'une N-méthyltransférase. La méthylhistamine formée est ensuite attaquée par une aminoxydase pour donner l'aldéhyde méthylimidazolacétique qui se transforme en acide.

Le troisième mécanisme est une acétylation de la fonction amine primaire qui survient dans l'intestin sous l'influence d'enzymes microbiennes. Il se forme de l'acétyl-histamine.

RÔLE PHYSIOLOGIQUE

L'histamine serait un neuromédiateur de fibres histaminergiques situées dans l'hypothalamus. Elle jouerait un rôle dans le contrôle de la température corporelle et du niveau de vigilance. Elle intervient également dans le déclenchement des influx nociceptifs (douleur, prurit) et dans le mécanisme de vasodilatation par réflexe d'axone.

L'histamine stimule les cellules bordantes de la paroi gastrique, qui sécrètent l'acide chlorhydrique. Cette sécrétion est sous la dépendance de mécanorécepteurs et de l'activité du nerf pneumogastrique qui détermineraient la libération d'un polypeptide, la gastrine, qui elle-même libérerait l'histamine.

On a suggéré que l'histamine nouvellement formée favoriserait la multiplication cellulaire (développement embryonnaire, cicatrisation des plaies). L'histamine réglerait la microcirculation lors des lésions tissulaires.

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

L'injection intraveineuse d'histamine entraîne une hypertension chez les herbivores, une hypotension chez les carnivores et l'homme. L'histamine induit une dilatation des vaisseaux cérébraux, provoquant ainsi des migraines. *In vitro*, l'histamine est vasoconstrictrice parce qu'elle amène une contraction des fibres lisses vasculaires. *In vivo*, l'histamine dilate les méta-artérioles et les sphincters précapillaires, contracte les veinules et produit une stase sanguine. Elle augmente la perméabilité des vaisseaux capillaires et permet ainsi une exsudation du plasma et la formation d'œdème. La fuite plasmatique entraîne une hémococoncentration et peut provoquer un collapsus vasculaire avec perte de conscience, caractéristique, appelé choc histaminique.

L'histamine induit une accélération cardiaque, retrouvée *in vitro*, par stimulation de l'adénylcyclase et augmentation de l'AMP cyclique. En augmentant la perméabilité de la membrane cardiaque à l'égard du sodium, l'histamine peut précipiter la fibrillation.

Injectée dans le derme, l'histamine provoque une réaction vasculaire typique appelée triade de Lewis : au point d'injection apparaît une teinte rouge qui atteint son maximum en une minute ; autour se développe un érythème plus clair et plus étendu qui progresse lentement en un contour irrégulier ; une boule d'œdème forme en une minute et demie un renflement plus pâle (capillaires

collabés). La première composante de la triade est une vasodilatation directe, la seconde une vasodilatation par réflexe d'axone, la troisième une transsudation plasmatiche.

L'histamine provoque une bronchoconstriction mortelle chez le cobaye, qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou en aérosol. Chez l'homme la bronchoconstriction est plus discrète sauf chez certains individus prédisposés (asthmatiques). La constriction bronchique est compliquée d'œdème de la glotte.

Sur l'intestin, on observe une contracture puissante, mise en évidence sur l'iléon isolé de cobaye.

Sous l'influence de l'histamine, l'utérus de cobaye se contracte, l'utérus de ratte se relâche. L'utérus humain est moins sensible.

L'histamine est excitoganglionnaire et détermine la sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale.

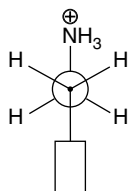
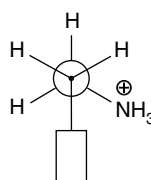
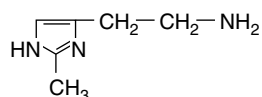
RÉCEPTEURS DE L'HISTAMINE

L'action de l'histamine est attribuée à l'activation de deux types de récepteurs : les récepteurs H_1 , les récepteurs H_2 . Les récepteurs H_1 sont couplés à une protéine G_q , les récepteurs H_2 à une protéine G_s . Les récepteurs H_1 se trouveraient dans les bronches, l'intestin, les glandes salivaires, la médullosurrénale, les récepteurs H_2 dans le cœur, la paroi gastrique, les mastocytes et les leucocytes basophiles. Les deux types de récepteurs se rencontreraient dans le système nerveux central, les vaisseaux et la paroi de capillaires (tableau 31.I). Les récepteurs H_1 seraient sensibles à l'histamine en conformation trans, la distance entre l'azote de la fonction amine primaire et l'un des azotes du cycle imidazole étant de 4,55 angströms, et ils seraient activés par la méthyl-2 histamine (fig. 31.1). Les récepteurs H_2 seraient sensibles à l'histamine en conformation gauche, la distance entre les deux azotes étant de 3,6 angströms, et ils seraient activés par la méthyl-4 histamine. La diméthylaminopropylisothiourée ou dimaprit est un agoniste H_2 . L'histamine serait un agoniste H_2 à l'égard de l'adénylcyclase productrice d'AMP cyclique.

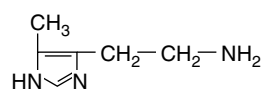
L'activation des récepteurs H_1 entraîne la contraction de l'iléon de cobaye, la contraction des bronches, la sécrétion salivaire, la sécrétion de la médullosurrénale. L'activation des récepteurs H_2 induit la tachycardie de l'oreillette de cobaye, la sécrétion de suc gastrique par l'estomac, l'inhibition des contractions de l'utérus de ratte déterminées par stimulation électrique.

Nous devons à Ash et Schild, 1966, la notion des deux types de récepteurs histaminiques. Les récepteurs H_1 sont bloqués par les antihistaminiques, dits classiques, dérivés de l'éthylène-diamine, les récepteurs H_2 sont bloqués par des dérivés de l'imidazole et de la thiourée.

Au niveau central la clonidine serait douée des propriétés agonistes H_2 alors que l'imipramine, l'amitriptyline, la doxépine, antidépresseurs seraient des antagonistes H_2 .

Activateurs des récepteurs H_1 Histamine
en conformation trans
distance entre 2 N = 4,55 ÅActivateurs des récepteurs H_2 Histamine
en conformation gauche
distance entre 2 N = 3,6 Å

Méthyl-2 histamine



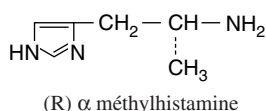
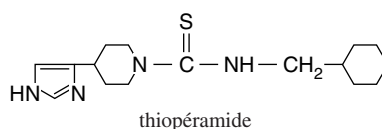
Méthyl-4 histamine

Fig. 31.1. Configuration des agonistes H_1 et H_2 .**Tableau 31.I.** Répartition des récepteurs H_1 et H_2 (selon J.-C. Schwartz).

<i>Cœur</i>	Effet chronotrope + Effet inotrope + Effet dromotrope – Stimulation AMP_c	H_2 H_2 H_2 H_2
<i>Vaisseaux</i>	Dilatation Augmentation de la perméabilité capillaire	H_1 et H_2 H_1 et H_2
<i>Bronches</i>	Contractions	H_1
<i>Estomac</i>	Sécrétion acide Stimulation AMP_c Ulcère expérimental	H_2 H_2 H_2
<i>Intestin</i>	Contraction	H_1
<i>Médulesurrénale</i>	Sécrétion	H_1
<i>Glandes salivaires</i>	Sécrétion	H_1
<i>Système nerveux central</i>	Stimulation AMP_c Hypothermie Vomissements Sécrétion de la vasopressine	H_1 et H_2 H_1 et H_2 H_1 et H_2 H_1 et H_2
<i>Mastocytes et basophiles</i>	Inhibition de la libération d'histamine	H_2

À côté des récepteurs H_1 et H_2 bien connus, les récepteurs H_3 , de découverte récente, sont encore à l'étude. On les trouve dans le cerveau où ils jouent un rôle de rétrorégulation de la synthèse et de la libération de l'histamine, dans les ganglions cholinergiques du système nerveux autonome et dans les terminaisons nerveuses parasympathiques, dans les fibres nerveuses sympathiques périvasculaires. Leur stimulation inhibe la transmission sympathique ainsi que la libération d'acétylcholine dans les fibres nerveuses induisant la bronchoconstriction. L'agoniste spécifique des récepteurs H_3 est la (R) α méthylhistamine (J.C. Schwartz, 1989).

L'antagoniste est le thiopéramide. Les récepteurs H_3 dans le cerveau sont des autorécepteurs présynaptiques et des hétérorécepteurs inhibiteurs de la libération de la sérotonine et de la noradrénaline.



LIBÉRATION DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

L'histamine des tissus et des mastocytes est soustraite aux processus cataboliques et ne possède pas d'action. Sa libération brutale est déclenchée par une réaction antigène-anticorps ou par certains produits chimiques ou médicaments comme la D-tubocurarine. Elle entraîne une hypotension, une vasodilatation cutanée, une accélération cardiaque, un bronchospasme, une contracture intestinale.

La réaction antigène-anticorps est provoquée par administration répétée de substances anaphylactogènes. Celles-ci sont des protéines ou des polypeptides contenus dans le blanc d'œuf, les crustacés, les pollens, les poussières, les fruits (fraises). Plusieurs médicaments peuvent déterminer une réaction anaphylactique : les sérums et vaccins, les peptides (pénicillines), les substances susceptibles de se combiner aux protéines (quinines). La réaction anaphylactique s'observe par répétition des doses, à la 2^e ou à la 3^e injection. Les chocs anaphylactiques sont variables d'une espèce à l'autre : bronchospasme chez le cobaye, collapsus cardiaque chez le chien et l'homme. D'autres substances que l'histamine sont libérées au cours du choc anaphylactique : sérotonine, bradykinine, *slow reacting substance* (SRS), héparine, cytokines.

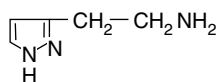
Le phénomène d'histaminolibération a fait l'objet de plusieurs hypothèses : l'antigène agirait en inhibant une antiprotéase activant ainsi une protéase qui

lyserait les protéines des mastocytes; une lécithinase serait à l'origine de la libération de l'histamine.

Un certain nombre de substances libèrent directement l'histamine, dès la première injection : ce sont les venins de serpent, d'abeille, de chenilles, les macromolécules comme certains dextrans et certaines peptones, le 48/80 polymère de méthoxyphényl aminoformaldéhyde, certains médicaments comme la morphine et la D-tubocurarine.

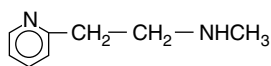
UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

L'histamine a peu d'utilisation thérapeutique. Comme agent de diagnostic, on l'avait utilisée dans une épreuve de sécrétion gastrique. On lui préfère actuellement le bétazole ou pyrazole éthylamine, agoniste H_2 .



bétazole

La **bétahistine**, *Serc*, est un analogue de l'histamine, méthylaminoéthyl-2-pyridine, agoniste partiel H_1 , antagoniste H_3 . Elle serait vasodilatatrice sur la microcirculation de l'oreille interne (labyrinthe) et diminuerait la pression endolymphatique. Elle est indiquée dans les vertiges de Ménière à la dose orale de 8 à 16 mg trois fois par jour. Elle peut entraîner des bronchoconstrictions chez les asthmatiques, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, des éruptions cutanées.



bétahistine

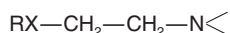
ANTI-HISTAMINIQUES H_1 ET H_2

Les antihistaminiques sont des médicaments capables de s'opposer aux effets de l'histamine. On distingue les antihistaminiques H_1 , les premiers connus, qui antagonisent les effets vasculaires et bronchiques de l'histamine et les antihistaminiques H_2 , qui inhibent l'action de l'histamine sur la sécrétion chlorhydrique du suc gastrique.

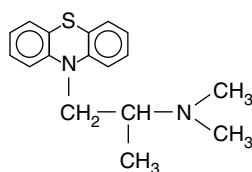
Antihistaminiques H_1

Les premiers antihistaminiques ont été synthétisés par Fourneau (929 F ou thymoxyéthyl-diéthylamine) et étudiés par M^{lle} Staub à l'institut Pasteur de Paris en 1937. Ultérieurement ont été proposées la phenbenzamine, ou *Antergan*, première molécule utilisée en thérapeutique, puis la mépyramine, ou *Néo-Antergan*, longtemps considérée comme l'antihistaminique type en

pharmacodynamie expérimentale. Les antihistaminiques dérivent des phénéthylamines, des phénoxyéthylamines, des phénylthioéthylamines, des phényléthylène-diamines, des phénothiazines. Nous prendrons comme type la prométhazine où l'on retrouve l'enchaînement :



Prométhazine. *Phénergan*



La prométhazine, diméthylamino-méthyl éthylphénothiazine possède des propriétés antihistaminiques, antisérotinine, anesthésiques locales, parasympatholytiques et sédatives du système nerveux central. Elle a été choisie par l'OMS parmi les médicaments essentiels.

– Action sur le système nerveux central. La prométhazine entraîne une somnolence. Elle s'oppose au mal des transports comme antinauséeux ; elle présente une certaine action antiparkinsonienne. Elle est anesthésique locale par effet de stabilisation de la membrane cellulaire.

– Action sur le système nerveux autonome. La prométhazine est parasympatholytique et adrénolytique. Elle provoque de la sécheresse de la bouche. Elle empêche le recaptage de la noradrénaline par le neurone.

– Action cardio-vasculaire. La prométhazine est légèrement antifibrillante. Elle est vasodilatatrice par diminution de la résistance vasculaire périphérique et elle diminue la perméabilité capillaire.

– Action antihistaminique. La prométhazine protège le cobaye contre 1 500 doses mortelles d'histamine. Elle inhibe l'effet de l'histamine sur la contraction de l'iléon de cobaye, sur le spasme bronchique du cobaye, sur la constriction des gros vaisseaux, sur la dilatation capillaire et sur l'exsudation. La prométhazine n'a pas d'action sur l'hypersécrétion gastrique.

– Action sur la réaction anaphylactique. La prométhazine est antianaphylactique, probablement en contractant une liaison avec les protéines de la réaction antigène-anticorps. Elle protège le cobaye contre le choc anaphylactique, elle protège l'homme contre l'œdème et le prurit mais non contre les effets bronchoconstricteurs et l'asthme.

La prométhazine est elle-même fortement allergisante quand elle est administrée par voie locale (pommade).

– Autres actions. La prométhazine est antibradykinine et antisérotinine.

La prométhazine est utilisée dans les symptômes cutanés : urticaire, prurigo, eczémas, dans les réactions des muqueuses, coryza, rhume des foins, œdème de Quincke, dans le mal des transports, aux doses orales quotidiennes de 50 à

150 mg. Elle est utilisée localement sous forme de crème dosée à 2 % dans les prurits, les piqûres d'insecte, les dermatites de contact.

La prométhazine peut entraîner de l'asthénie, de la somnolence et, paradoxalement, une excitation chez les enfants; elle peut susciter des troubles digestifs, nausées et diarrhées. Par voie locale, elle peut déterminer une sensibilisation cutanée, en cas d'exposition au soleil.

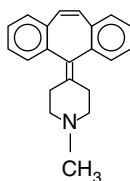
La prométhazine subit dans l'organisme une hydroxylation en 6 ou 7, une sulfoxydation, une N-oxydation, une N-déalcoylation qui rappellent les processus de catabolisme de la chlorpromazine.

Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

– L'**alimémazine**, *Théralène*, est un dérivé de la phénothiazine déjà étudié aux hypnotiques (voir p. 90). Elle est administrée à des doses un peu plus élevées dans les affections allergiques : 5 à 40 mg/j *per os*.

– La **méquitazine**, *Primalan*, dans la même série, est préconisée dans les réactions allergiques rhinopharyngées et cutanées : 5 à 10 mg/j *per os*.

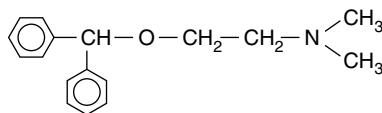
Cyproheptadine. *Periactine*



La cyproheptadine est un dérivé du dibenzocycloheptène comme la protriptyline, antidépresseur. Comme cette dernière, elle est anticholinergique et, de plus, antihistaminique H_1 , antisérotonine $5 HT_2$ et sédatif. Elle est utilisée dans les manifestations allergiques aux doses orales de 4 à 20 mg/j. On a constaté un effet orexiant (augmentation de la prise de nourriture), probablement par son action centrale antisérotonine; la stimulation de l'appétit est obtenue à la dose quotidienne orale de 12 mg chez l'adulte et proportionnellement inférieure chez l'enfant. Le surdosage chez l'enfant conduit à un état d'excitation.

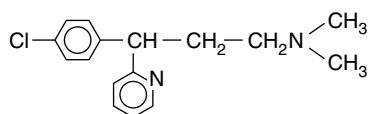
Le **kétotifène**, *Zaditen*, est une molécule polycyclique proche de la cyproheptadine. Il est antihistaminique H_1 , sédatif, anticholinergique (sécheresse de la bouche), antiallergique. Il est réservé au traitement préventif de l'asthme allergique, à la dose orale journalière de 2 mg. Il potentialise les effets des antiparkinsoniens, des neuroleptiques, des antidépresseurs.

Diphénhydramine



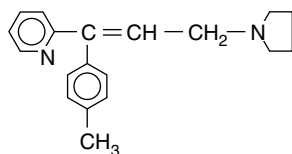
La diphénhydramine dérive du groupe de l'éthanolamine. Elle est combinée à la théophylline (dimenhydrinate) pour prévenir le mal des transports, à prendre une demi-heure avant le départ (*Nautamine*).

Dexchlorphéniramine. *Polaramine*



À rapprocher des précédents pour l'analogie de structure, la dexchlorphéniramine dérive de la propylamine. Elle est indiquée aux doses de 4 à 8 mg/j *per os* dans les troubles allergiques respiratoires (antitussive par effet antihistaminique H₁ et bronchodilatateur anticholinergique).

Triprolidine

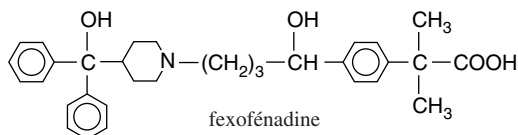


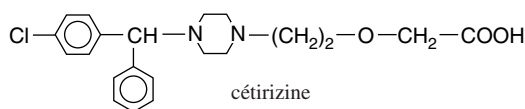
La triprolidine est un antihistaminique dérivé de la pyrrolidine. Son action est rapide et prolongée.

La triprolidine est associée à la pseudoéphédrine et au paracétamol sous le nom d'*Actifed* utilisée dans les rhinites et les gripes. De nombreux autres antihistaminiques anticholinergiques proches des précédents sont exploités : **doxylamine**, *Donormyl*, etc.

Tous ces antihistaminiques peuvent provoquer une certaine habitude. L'usage de l'alcool doit être vivement déconseillé pendant les cures. La vigilance au volant d'une voiture peut être amoindrie.

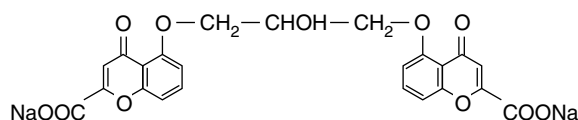
La recherche d'antihistaminiques H₁ dépourvus de propriétés sédatives et anticholinergiques a conduit à quelques molécules à classer en deux groupes, les dérivés pipéridinés : **fexofénadine**, *Telfast*, métabolite actif de la terfénadine, et les dérivés pipérazinés : **cétirizine**, *Zyrtec*.





L'astémizole et la terfénaire ont été abandonnés à cause de risques de torsades de pointes.

Cromoglycate de sodium. *Lomudal*

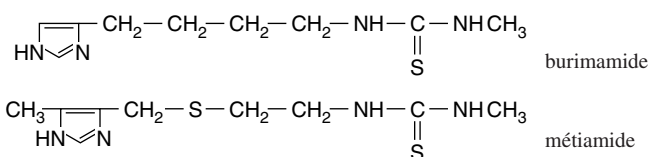


Le cromoglycate de sodium est un dérivé de la khelline ; c'est une bichromone qui possède des effets bronchodilatateurs, sans les effets secondaires de la khelline. Il est administré sous forme de poudre micronisée à l'aide d'un tube inhalateur dans l'asthme allergique. Il prévient le bronchospasme parce qu'il s'oppose à la dégranulation des mastocytes et à la libération d'histamine. Il n'empêcherait pas la réaction antigène-anticorps comme on l'avait pensé. La dose thérapeutique inhalée est de 20 mg.

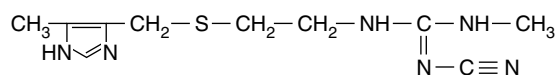
Apparenté au cromoglycate, on connaît le **nédocromil**. L'asthme allergique est déterminé par la libération dans les bronchioles des facteurs de l'inflammation : interleukines IL₄ et IL₅, leucotriène B₄, PAF, etc.

Antihistaminiques H₂

Les antihistaminiques H₂ s'opposent aux effets stimulants de l'histamine sur la sécrétion gastrique, sur le rythme et la fréquence cardiaque, sur le relâchement de l'utérus de ratte. Deux dérivés avaient été étudiés : le **burimamide**, ou imidazolylbutyl méthylthiourée et le **métiamide**, ou méthylimidazolyl-méthylthioéthyl méthylthiourée.



Ces deux produits inhibent l'hyperchlorhydrie gastrique provoquée par l'histamine ou la pentagastrine chez l'animal. Le métiamide avait été essayé chez l'homme porteur d'ulcère duodénal à hypersécrétion gastrique nocturne. Une seule dose de métiamide inhibait durant plusieurs heures cette hypersécrétion. Le métiamide provoquait de l'agranulocytose et a été abandonné.

Cimétidine. Tagamet

La cimétidine présente dans sa molécule un noyau imidazole et un radical cyanoguanidyle. Antihistaminique H₂ spécifique, elle est dépourvue des effets secondaires du métiamide.

– Action sur le système nerveux central. La cimétidine n’a aucune action sur le comportement des animaux, sur le sommeil barbiturique. Elle serait totalement dépourvue d’effet sur le SNC.

– Action sur le système cardio-vasculaire. La cimétidine n’a pas d’action cardio-vasculaire propre. Elle ne modifie pas les effets H₂ de l’histamine sur le cœur, ni l’hypotension et la bradycardie provoquées par stimulation vagale ou par les parasymphomimétiques. Elle n’a aucun effet sur les sympathomimétiques.

– Actions sur le tractus digestif. La cimétidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l’histamine, la pentagastrine et le carbachol chez le chien, le rat et le chat. Elle diminue le volume de suc gastrique sécrété, la quantité de pepsine et d’acide chlorhydrique formés.

Elle ne réduit pas la motilité gastrique ni la sécrétion pancréatique induites par injection de sécrétine.

– Action sur le tractus génital mâle. La cimétidine est douée d’un effet anti-androgène chez le rat. Sous son influence, la prostate et les vésicules séminales diminuent de poids.

La cimétidine est indiquée dans les ulcères gastriques et duodénaux, les ulcères anastomotiques, les hémorragies ulcéreuses de l’intestin, le syndrome de Zollinger-Ellison caractérisé par une sécrétion excessive de suc gastrique, jusqu’à 5 litres par jour, à la suite de formation de gastrine par les cellules antrales situées dans le pancréas, en un gastrinome. Cette sécrétion excessive entraîne des ulcères et des diarrhées, le patient maigrit rapidement. La posologie est de 0,8 g réparti en deux prises par jour pendant un mois. Par action sur la chaîne oxydative du cytochrome P 450 microsomale hépatique, la cimétidine diminue le métabolisme hépatique des anticoagulants antivitamine K, de certaines benzodiazépines, de certains bêtabloquants et inhibiteurs calciques (nifédipine), de la phénytoïne; elle potentialise l’action de ces substances. Elle est inscrite sur la liste de l’OMS.

Après un traitement prolongé, qui est à éviter, il peut apparaître une légère gynécomastie. Une tachycardie éventuelle par surdosage peut être traitée par les bêtabloquants. De la confusion mentale a été signalée. Après cessation du traitement, il peut survenir une hypersécrétion gastrique par un phénomène de rebond.

La cimétidine est rapidement absorbée par le tube digestif, le taux sanguin maximal est atteint en une heure, la demi-vie sanguine est de 2 heures. La

310 Histamine et antihistaminiques

cimétidine est éliminée inchangée dans l'urine accompagnée d'une petite quantité d'un métabolite, un sulfoxyde.

La cimétidine agirait par compétition à l'égard de l'histamine au niveau des cellules bordantes de la muqueuse gastrique.

La sécrétion gastrique serait déterminée par l'histamine, intermédiaire obligé de la stimulation vagale et de la stimulation par la gastrine. Le contact des aliments, l'hypoglycémie influenceraient ces dernières stimulations (fig. 31.2).

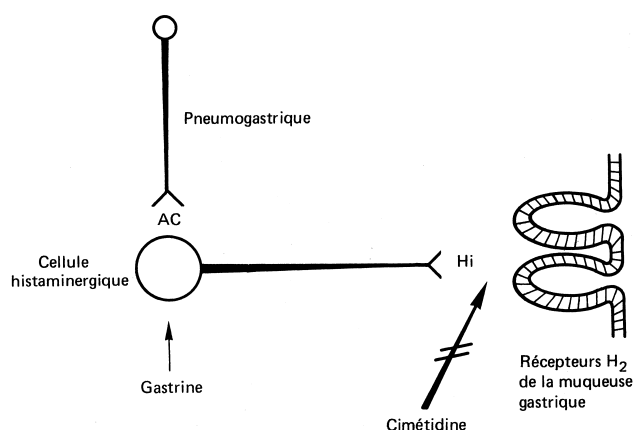
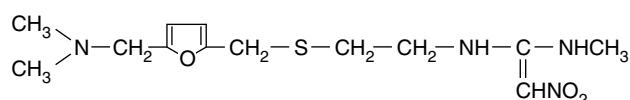


Fig. 31.2. Actions de la cimétidine.

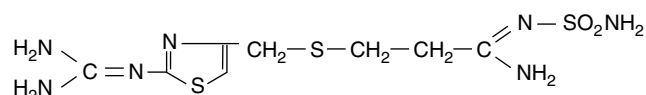
Ranitidine. Azantac, Raniplex



De formule chimique proche de la cimétidine, la ranitidine s'en distingue par un cycle furanne et un radical nitro-éthène-diamine.

C'est un antihistaminique H₂, inhibiteur de la sécrétion acide de l'estomac. Il possède des propriétés acétylcholinomimétiques. Il inhibe la cholinestérase. Il induit les contractions du colon et de l'intestin de Rat inhibés par l'atropine. La ranitidine ne semble pas interférer avec la fonction sexuelle mâle.

Elle est administrée en deux doses de 0,15 g/j *per os* chacune, ou en une dose de 0,30 g le soir dans les ulcères gastriques ou duodénaux, en une cure de 4 semaines. Elle entraînerait une confusion mentale réversible chez les personnes âgées.

Famotidine. Pepdine

Par le jeu des substituants isostériques divers antihistaminiques H_2 ont été synthétisés. Le noyau imidazole de la cimétidine est remplacé par un noyau thiazole dans la famotidine. Celle-ci est plus active que la cimétidine. Elle est administrée en une dose orale, le soir, de 40 mg. La famotidine, dosée à 10 mg, est indiquée dans les brûlures et aigreurs d'estomac, en médication familiale (*Pepcidac*).

D'autres antihistaminiques H_2 sont proposés, comme la **nizatidine**, *Nizaxid*, dont les effets secondaires et les interactions seraient moindres que celles que présente la cimétidine.

Il est recommandé d'associer à la thérapeutique anti-ulcéreuse par les antihistaminiques H_2 le traitement de l'infection gastrique à *Helicobacter pylori*.

Le métronidazole, les sels de bismuth, des antibiotiques comme l'amoxicilline ou la tétracycline sont prescrits. En effet, la neutralisation de l'acidité gastrique peut favoriser la prolifération microbienne.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTIHISTAMINIQUES

On cherche à mettre en évidence un antagonisme à l'égard des effets de l'histamine.

Antagonisme sur les effets H_1 **In vivo**

– **Choc histaminique du cobaye.** On détermine la dose minimale mortelle d'histamine chez le cobaye par perfusion intraveineuse lente, sur un lot.

Sur un autre lot, qui a reçu l'antihistaminique, on administre par voie intraveineuse lente l'histamine jusqu'à la mort des cobayes. Ceux-ci auront résisté à n-1 doses mortelles.

– **Bronchospasme du cobaye.** On cherche la dose d'antihistaminique qui protège le cobaye contre le bronchospasme provoqué par inhalation d'un aérosol d'histamine à 1 %. L'animal non protégé présente un bronchospasme en moins de 3 minutes. L'animal qui résiste 10 minutes est considéré comme protégé.

– **Choc anaphylactique chez le cobaye.** Le cobaye est sensibilisé à l'ovalbumine par une injection intrapéritonéale. Trois semaines plus tard il subit une injection intraveineuse d'ovalbumine qui déclenche un choc anaphylactique.

Certains antihistaminiques, administrés préventivement, empêchent la manifestation du choc.

– **Pression artérielle chez le chien ou le chat.** On recherche l'effet antagoniste de l'antihistaminique à l'égard de l'hypotension histaminique chez le chien ou le chat.

– **Perméabilité capillaire chez le lapin albinos.** On injecte par voie intradermique 0,2 mL d'une solution d'histamine (de 1 à 10 µg/mL) en plusieurs points de la peau de l'abdomen de lapin albinos qui aura été rasé 24 heures auparavant.

Aussitôt après l'injection intradermique, on injecte par voie IV une solution de colorant (bleu Evans, bleu Trypan). Au bout d'un quart d'heure apparaissent aux points d'injection intradermique de l'histamine des taches bleues dont le diamètre varie suivant la dose d'histamine. Les lapins qui ont reçu préventivement l'antihistaminique montrent des taches plus petites ou pas de tache.

– **Chez l'homme.** On provoque une triade de Lewis avant et après administration d'un antihistaminique.

In vitro

Essai sur l'iléon isolé de cobaye. Dans le bain de liquide de Tyrode qui contient un fragment d'iléon isolé de cobaye relié à une jauge de contrainte, on affuse des doses croissantes d'histamine. On cherche la concentration d'antihistaminique qui ramène l'amplitude de la contraction d'une dose donnée à l'amplitude de la contraction d'une dose moitié moindre en absence d'antihistaminique. On détermine ainsi le pA_2 de l'antihistaminique, selon la méthode préconisée par Schild. Le pA_2 est le logarithme, inversé de signe, de la concentration d'un antihistaminique qui ramène la contraction provoquée par une dose 1 à la contraction déterminée par une dose 1/2 d'histamine.

Antagonisme sur les effets H_2

In vivo

Transposition antrocolique chez le rat. Méthode de Bonfils et Dubrasquet. On abouche l'antrum stomacale sur le côlon du rat. Il se produit une hypersécrétion de gastrine qui entraîne une hypersécrétion d'acide chlorhydrique dans le reste de l'estomac. La sécrétion est recueillie par fistule gastrique.

L'antihistaminique H_2 tarit la sécrétion d'acide chlorhydrique.

In vitro :

– **Oreillette isolée de cobaye.** Une oreillette est placée dans un bain de liquide de Tyrode spécial, thermostaté à 38 °C. L'affusion d'histamine détermine une accélération de la fréquence et une augmentation de l'amplitude des batte-

ments. On recherche la concentration d'antihistaminique H_2 qui empêche l'effet chronotrope et inotrope.

– **Utérus de ratte isolée.** Un utérus de ratte est placé dans une cuve à organe remplie de liquide Tyrode. Il est relié à un dispositif d'enregistrement des contractions. Il est soumis à une stimulation électrique qui entraîne sa contraction. On recherche la concentration d'antihistaminique H_2 qui rétablit les contractions inhibées par l'histamine.

32 | EICOSANOÏDES

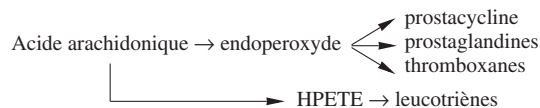
Nous appellerons eicosanoïdes les dérivés d'acides gras issus des phospholipides membranaires et classés en prostaglandines, prostacycline, thromboxanes et leucotriènes.

Les prostaglandines sont des acides gras en C 20, à structure particulière. Elles présentent dans leur formule un cycle pentagonal qui provient de la cyclisation partielle de l'acide arachidonique ou de l'acide gammalinolénique.

La cyclisation est induite par un système enzymatique dénommé cyclo-oxygénase. On reconnaît deux isoformes de la cyclo-oxygénase, la cyclo-oxygénase 1 (COX₁) constitutive et la cyclo-oxygénase 2 (COX₂) inductible par les cytokines, inhibée par les glucocorticoïdes. Les prostaglandines possèdent des propriétés hypotensives, contracturantes des fibres lisses, anticonceptionnelles. Elles agissent sur l'agrégation des plaquettes sanguines. Certaines de leurs actions sont antagonisées par les anti-inflammatoires.

La prostacycline et les thromboxanes dérivent de l'acide arachidonique comme les prostaglandines. La prostacycline empêche l'agrégation plaquettaire, le thromboxane la favorise.

Leur biosynthèse est la suivante :



Les leucotriènes sont des acides gras hydroxylés insaturés qui dérivent de l'acide arachidonique sous l'influence d'une enzyme oxydante dite lipoxigénase. Celle-ci oxyde l'acide arachidonique en acide 5 hydroperoxyeicosatétraénoïque (5 HPETE). Les leucotriènes sont des agents de l'inflammation et des contracturants des fibres lisses.

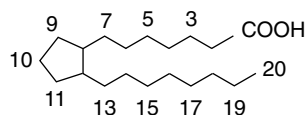
L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires sous l'influence de la phospholipase A₂ activée, au cours de l'inflammation, par des stimuli chimiques ou mécaniques.

PROSTAGLANDINES

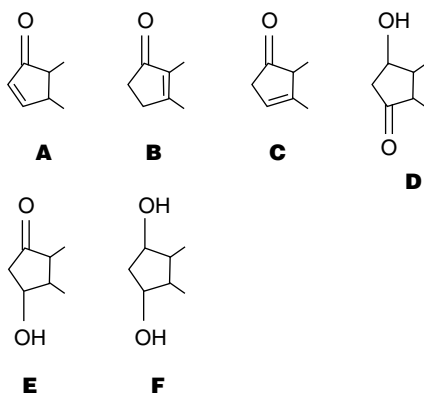
Le liquide séminal humain est doué de propriétés contracturantes des fibres lisses; il est aussi hypotenseur. Ces actions sont dues à un acide liposoluble (VonEuler, 1934). En 1960, Bergström isole deux acides gras sécrétés par la prostate, l'un est soluble dans l'éther (prostaglandine E), l'autre dans un tampon phosphate (prostaglandine F). Par la suite on isole des prostaglandines de la paroi intestinale, de l'iris de mouton, des lipides du cerveau, etc.

Nomenclature succincte

Les prostaglandines (PG) dérivent de l'acide prostanoïque.



Elles sont classées en six séries A, B, C, D, E, F.



Le chiffre accompagnant la lettre de série indique les doubles liaisons sur les chaînes latérales :

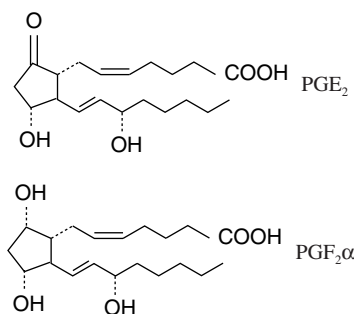
Variété 1 : double liaison en 13-14.

Variété 2 : doubles liaisons en 13-14 et 5-6.

Variété 3 : doubles liaisons en 13-14, 5-6 et 17-18.

Toutes les prostaglandines comportent un hydroxyle en 15 sous le plan de la molécule.

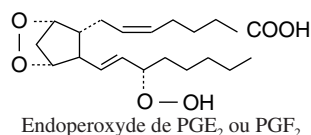
Les prostaglandines les plus étudiées sont les PGE_2 et les $\text{PGF}_2\alpha$.



La lettre α de la désignation de la prostaglandine F indique que les 2 hydroxyles en 9 et 11 sont sous le plan de la molécule. La lettre β désigne la prostaglandine F dont l'hydroxyle en 9 est au-dessus du plan de la molécule.

Biosynthèse et biotransformation

Les prostaglandines sont synthétisées par les membranes cellulaires de nombreux tissus dont l'iris, l'intestin, le cerveau, à partir d'acide arachidonique (eicosatétraénoïque) et d'acide gamma linoléique (eicosatriénoïque). Le premier conduit aux prostaglandines E_2 et F_2 , le second aux prostaglandines E_1 et F_1 . Au cours de la synthèse on observe l'incorporation d'oxygène dans la molécule, la cyclisation entre les carbones 8-12, la formation d'un endoperoxyde en 9-11 et d'un peroxyde en 15. L'enzyme responsable de la cyclisation a reçu le nom de cyclooxygénase.



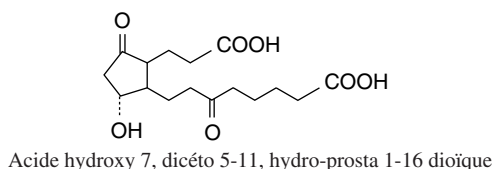
L'endoperoxyde se transforme en prostaglandines. Ces transformations ont lieu sous l'influence d'un système enzymatique appelé prostaglandine synthétase dont l'activité est bloquée par un acide gras à triple liaison; l'acide eicosatétraénoïque.

Les prostaglandines sont très vite captées par le poumon, le foie et le rein. Elles ne circulent pas avec le sang. Leur concentration est de l'ordre du nanogramme par gramme de tissu sauf dans le liquide séminal où elle varie du microgramme par millilitre ou dixième de milligramme par millilitre.

Les prostaglandines subissent la β -oxydation et l'oméga oxydation des acides gras. De plus l'hydroxyle en 15 est oxydé par une hydroxy-15 prostaglandine déshydrogénase, présente dans le poumon, la rate, le rein, qui est inhibée par des méthyl-15 prostaglandines synthétiques.

La prostaglandine A est métabolisée par une prostaglandine réductase qui se trouve dans la rate, le rein, le foie, l'intestin grêle, le tissu adipeux.

Après injection à l'homme de prostaglandine E_2 on a trouvé dans l'urine le métabolite suivant :



Les prostaglandines peuvent être transformées d'une série à l'autre. Ainsi la réduction de la fonction cétone des prostaglandines E conduit aux prostaglandines F.

Propriétés pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacodynamiques sont diverses car elles varient d'une prostaglandine à l'autre, d'une espèce à l'autre, selon le sexe, selon la dose. Les récepteurs des prostaglandines sont liés à des protéines G.

Action sur le système nerveux central

Les prostaglandines seraient des neurotransmetteurs car on en trouve dans le tissu cérébral, le tissu médullaire, le liquide céphalo-rachidien. Injectées par voie intracérébrale, elles provoquent d'importantes modifications de l'électroencéphalogramme. Les PGE_1 et PGE_2 agiraient sur l'hypothalamus comme médiateur de l'hyperthermie. L'injection intracérébrale de pyrogènes augmente le taux de PGE dans le liquide céphalo-rachidien qui passe de 1 à 10 ng/mL à 4 à 35 ng/mL tandis que la température corporelle croît. L'aspirine qui est antipyrétique inhibe la synthèse des prostaglandines.

La prostaglandine E_2 détermine une hyperalgie par activation des récepteurs situés sur les terminaisons nerveuses des protoneurones bipolaires situés dans la racine postérieure de la moelle (voir p. 123).

Action sur le système nerveux autonome

Les prostaglandines antagonisent la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Elles auraient un rôle de rétrorégulation de la neurosécrétion de noradrénaline.

Action sur le système cardio-vasculaire

Les prostaglandines E et A sont vasodilatatrices sur les artérioles périphériques et vasoconstrictrices sur les vaisseaux du placenta. La prostaglandine A_1 à dose faible et répétée ramène à la normale la pression artérielle chez l'animal rendu hypertendu.

L'injection intraveineuse de prostaglandine E_1 chez l'homme entraîne une rougeur de la face, des céphalées, de l'hypotension, une chute de la résistance vasculaire périphérique, une augmentation de la perméabilité capillaire, une augmentation de la force et de la fréquence des battements cardiaques. Chez le nouveau-né, elle s'oppose à la fermeture du canal artériel.

Action sur la respiration

Il existerait un équilibre physiologique entre les prostaglandines E_1 et $\text{F}_2\alpha$. Les prostaglandines F sont bronchoconstrictrices et leur excès provoquerait le bronchospasme; la prostaglandine E_1 est bronchodilatatrice surtout chez l'asthmatique.

Action sur le tube digestif

La prostaglandine E_1 diminue l'hypersécrétion gastrique causée par administration d'histamine ou de pentagastrine. Elle protège la muqueuse gastrique.

Les prostaglandines déterminent la contraction des fibres lisses du tube digestif (estomac de rat, iléon de cobaye, rectum de poulet qui servent au dosage biologique). Elles entraînent une augmentation du transit intestinal et une modification du transfert de l'eau et des électrolytes, responsable de diarrhées.

La prostaglandine E_2 provoque des vomissements et des troubles digestifs.

Action sur le système rénal

Les prostaglandines contractent les fibres lisses urétérales. Elles interviennent dans la régulation de la formation de l'urine. La prostaglandine A_1 , par un puissant effet diurétique, entraîne une élimination importante du sodium et du potassium.

Action sur le tractus génital

Les prostaglandines E et F sont douées de puissantes propriétés ocytociques facilitant l'accouchement. Les prostaglandines E sont dix fois plus actives que les prostaglandines F. Les contractions utérines sont régulières, la dilatation du col est normale. Les prostaglandines E_2 et $F_{2\alpha}$ sont utilisées en thérapeutique.

Les prostaglandines E_2 et F_2 administrées au début d'une grossesse déterminent l'avortement sans rétention placentaire. Elles provoquent l'expulsion de l'œuf par destruction du corps jaune. L'effet lutéolytique a été attribué à une constriction des veines irriguant le corps jaune.

À un stade plus précoce, certaines prostaglandines modifient le transit tubaire et empêchent la nidation de l'œuf fécondé.

Actions métaboliques

La prostaglandine E_1 provoque de l'hyperglycémie par augmentation du métabolisme des glucides.

Certaines prostaglandines inhibent la lipolyse provoquée par les catécholamines et les hormones telles que l'adrénocorticotrophine, la somatotrophine, la thyrotropine. Cet effet serait dû à une inhibition de l'adénylcyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique. Dans d'autres cas les prostaglandines activent l'adénylcyclase.

Actions sur la coagulation

In vivo, chez le lapin, la prostaglandine E_1 empêche l'agrégation des plaquettes et libère les substances contenues dans les mastocytes (histamine et héparine). La prostaglandine E_2 possède une action agrégante tardive.

Action sur l'inflammation et la douleur

Certaines prostaglandines sont proinflammatoires, d'autres s'opposent à l'inflammation. Leur déséquilibre conduirait à l'inflammation. Les prostaglandines sont

libérées par des stimulations mécaniques, thermiques, chimiques, bactériennes. Elles contribuent au développement de l'inflammation par leur effet sur la circulation et la perméabilité capillaires. Elles ont été détectées dans les réactions allergiques, dans les liquides des articulations arthritiques. Elles jouent un rôle important dans l'inflammation de l'œil.

Aux doses correspondant aux concentrations trouvées dans les états inflammatoires les prostaglandines provoquent une sensibilisation à la douleur. Les prostaglandines injectées à des hommes volontaires déterminent une sensation de douleur; ce sont les agents les plus actifs sur le test de torsion de la souris, après injection intrapéritonéale. Les prostaglandines sont retrouvées dans le liquide de perfusion de rates isolées de chien qui reçoivent de la bradykinine à des doses qui provoqueraient la douleur. Les prostaglandines potentialisent l'effet de la bradykinine.

Les anti-inflammatoires comme l'aspirine et l'indométacine qui inhibent la synthèse des prostaglandines diminuent l'hypersensibilité à la douleur des organes enflammés.

La prostaglandine E_2 a été proposée pour favoriser l'accouchement. La prostaglandine $F_2\alpha$ a été utilisée pour provoquer l'avortement thérapeutique. La prostaglandine E_2 a été essayée comme bronchodilatateur dans l'asthme, mais les effets secondaires, nausées, vomissements, diarrhée, sont trop importants.

Le **latanaprost**, analogue de la prostaglandine $F_2\alpha$, est proposé dans le glaucome à angle ouvert, seul, *Xalatan*, ou associé au timolol, *Xalacom*.

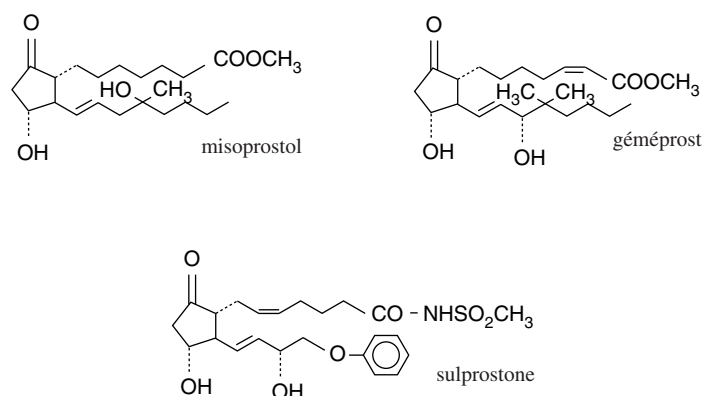
Applications thérapeutiques

Les prostaglandines et des dérivés de synthèse ont reçu des applications thérapeutiques :

- En néonatalogie, la prostaglandine E_1 **alprostadil**, *Prostine VR*, est administrée chez le nouveau-né porteur d'une cardiopathie (tétralogie de Fallot) en attendant l'intervention chirurgicale; on perfuse l'alprostadil par l'artère ombilicale à la dose de 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, dose réduite ensuite jusqu'à 0,01 $\mu\text{g/kg/min}$, ou par voie veineuse.
- En gastro-entérologie, un dérivé de la prostaglandine E_1 , le **misoprostol**, *Cytotec*, est utilisé comme protecteur de la muqueuse gastrique dans l'ulcère gastrique ou duodénal à la dose orale quotidienne de 800 μg . Le misoprostol peut provoquer des diarrhées. L'usage abusif à haute dose comme abortif a été signalé.
- En obstétrique, la prostaglandine E_2 , **dinoprostone**, *Prostine E₂* est indiquée dans l'avortement thérapeutique, en perfusion intraveineuse (2,5 $\mu\text{g/min}$) ou par voie extra-amniotique. L'administration entraîne une ouverture du col utérin et des contractions des fibres lisses utérines. Les effets secondaires, diarrhées, vomissements, sont liés aux propriétés des prostaglandines.
- La prostaglandine E_2 est perfusée par voie veineuse lente (0,25 $\mu\text{g/min}$) ajustée pour obtenir le déclenchement du travail chez la parturiente à terme (grossesse normale ou à risque) et en cas de mort fœtale.

320 Eicosanoïdes

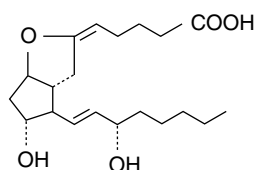
– En association avec la mifépristone, dans l'avortement thérapeutique, on utilise un dérivé de PGE_1 , le **géméprost**, en ovule vaginal dosé à 1 mg, *Cervagème*, ou un dérivé de PGE_2 , la **sulprostone**, *Nalador 500*, en injection intraveineuse.



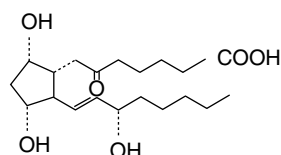
Antagonistes des prostaglandines

Les antagonistes des prostaglandines se classent en deux groupes : les inhibiteurs de leur synthèse, les inhibiteurs de leurs effets. Dans le premier groupe on trouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme la phénylbutazone, l'aspirine, l'indométacine qui inhibent la prostaglandine synthétase et empêchent la formation de l'endoperoxyde; dans le second groupe on distingue le phosphate de polyphlorétine qui diminue l'inflammation de l'œil, les dérivés anti-inflammatoires de l'acide anthranilique; acides méfénamique, niflumique et flufénamique, et également l'aspirine et la phénylbutazone.

PROSTACYCLINE



La prostacycline, PGI_2 , PGX , est formée à partir de l'acide arachidonique dans l'estomac de rat, le poumon de lapin, les vésicules séminales de bélier et surtout dans la paroi des vaisseaux des différentes espèces dont l'homme. Elle dérive de l'endoperoxyde et possède une demi-vie de 5 minutes. Elle se transforme en 6-céto $\text{PGF}_1\alpha$:

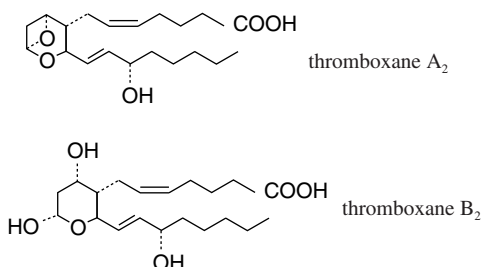


La prostacycline dilate les vaisseaux sanguins et inhibe l'agrégation plaquettaire. Elle est 30 fois plus active que la prostaglandine E_1 . À l'approche de la paroi capillaire les plaquettes libéreraient de l'endoperoxyde qui serait transformé en prostaglandine par l'endothélium vasculaire normal.

L'indométacine et l'acide hydroperoxy-15 arachidonique inhibent la synthèse de la prostacycline. Dans l'athérosclérose, la diminution de la synthèse de prostacycline est attribuée à la présence de peroxydes lipidiques.

L'**iloprost**, *Iloméline*, est un analogue de la prostacycline possédant des propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire. Il entraîne la vasodilatation et la fibrinolyse. Il est indiqué dans une maladie inflammatoire des vaisseaux, la thrombo-angéite oblitérante, en perfusion intraveineuse. Des douleurs d'angor ont été rapportées.

THROMBOXANES



Les thromboxanes (TX) sont formés à partir des endoperoxydes par une thromboxane synthétase. Le thromboxane A_2 (TXA_2) a une demi-vie de 30 secondes et est transformé en thromboxane B_2 (TXB_2) plus stable. Le thromboxane A_2 est synthétisé dans les plaquettes (thrombocytes), les poumons, la rate, le cerveau.

Le thromboxane A_2 est un puissant agrégant plaquettaire et un contracturant des muscles lisses vasculaires et bronchiques.

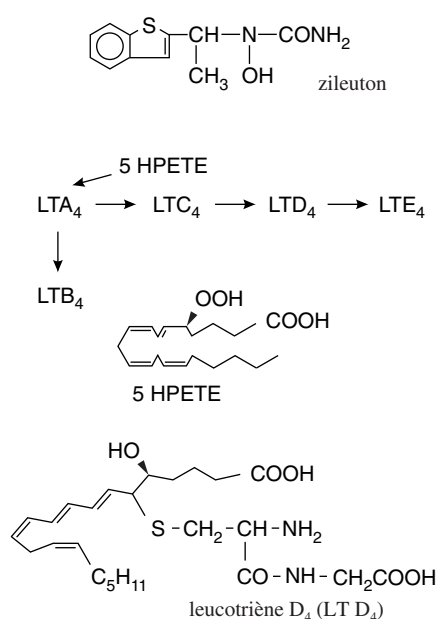
Le thromboxane B_2 ne favorise pas l'agrégation des plaquettes sanguines ; il n'est pas contracturant des fibres lisses ; il joue un rôle dans le chimiotactisme.

Le thromboxane A_2 a été découvert par Vane. Il est libéré du tissu pulmonaire de cobaye dans le choc anaphylactique et il contracte l'aorte isolée de lapin.

LEUCOTRIÈNES

Les leucotriènes sont formés selon la voie de la lipoxygénase. À partir de l'acide 5-hydroperoxyéicosatétraénoïque (5 HPETE) se forment successivement les leucotriènes (LT) A₄, B₄, C₄, D₄ et E₄.

Les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase empêchent la transformation de l'acide arachidonique en 5 HPETE et en leucotriènes. Le **zileuton**, inhibiteur de la 5 lipoxygénase, bloque le bronchospasme et réduit l'inflammation pulmonaire.



Tous les leucotriènes sont des agents contracturants et stimulent la libération de prostaglandines et de thromboxanes par le poumon.

Le leucotriène B₄ est un puissant facteur chimiotactique des polynucléaires et des monocytes.

Les leucotriènes B₄, C₄ et D₄ augmentent la perméabilité cellulaire, produisent une hypertension, suivie d'une hypotension, modifient la fréquence et le rythme cardiaques.

Les leucotriènes C₄ et D₄ (cystéinyl-leucotriènes) activent la synthèse des prostaglandines, produisent une vasoconstriction de la microcirculation pulmonaire et entraînant une constriction des bronches et de la trachée.

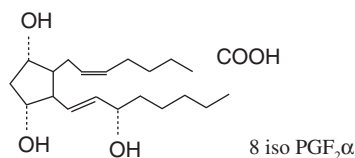
Les leucotriènes semblent être les principes actifs des *slow reacting substances* SRS et plus particulièrement de la *slow reacting substance A* SRS A formée dans le poumon isolé, soumis à un choc anaphylactique. (Feldberg et

Kellaway, 1938). Les leucotriènes sont considérés comme des médiateurs de l'inflammation. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'inhibent pas leur formation. Les anti-inflammatoires stéroïdiens semblent inhiber leur biosynthèse en s'opposant à la libération d'acide arachidonique dans la cellule.

On a recherché des antagonistes des leucotriènes C_4 , D_4 et E_4 . Le **montelukast**, *Singulair*, est un antagoniste compétitif de LTD_4 pour son récepteur pulmonaire. Il empêche le bronchospasme expérimental induit chez le cobaye par LTD_4 mais non le bronchospasme à l'histamine, la sérotonine et PGD_2 . Le montelukast est indiqué dans la prévention de l'asthme d'effort, en traitement de l'asthme modéré à la dose de 10 mg/j *per os*, en association avec d'autres anti-asthmiques. Rapidement absorbé, il est éliminé par la bile et les fèces sous forme de conjugués. Sa demi-vie est de 5 heures. Il peut donner des diarrhées, de la congestion des muqueuses respiratoires. Des analogues, **zafirlukast** et **pranlukast**, sont à l'étude.

ISOPROSTANES

Les isoprostanes dérivent de l'acide arachidonique peroxydé par les radicaux libres. Ils entraînent vasoconstriction, bronchoconstriction, nociception. Le premier décrit est le 8 iso $PGF_2\alpha$. Les chaînes carbonées sont en *cis* et non en *trans* comme la prostaglandine $PGF_2\alpha$.



Cet isoprostane se trouve dans le plasma, l'urine, dans les cas d'ischémie-reperfusion, dans le diabète de type II, dans l'inflammation.

33 | ANTI-INFLAMMATOIRES

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. À côté des analgésiques antipyrétiques doués, à forte dose ou à doses continues, de propriétés anti-inflammatoires, on distingue des médicaments à activité anti-inflammatoire plus spécifiques, substances de synthèse et hormones glucocorticoïdes et dérivés d'hémisynthèse.

Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale, dans les maladies rhumatismales, dans les réactions immunitaires exagérées, dans les dégénérescences cartilagineuses des articulations.

La réaction inflammatoire

L'inflammation est une réaction de l'organisme à une irritation d'origine diverse : infection, traumatisme mécanique, traumatisme chimique, trouble métabolique, brûlure, irradiation. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives, congestive, exsudative, proliférative, nécrotique.

On distingue les inflammations primaires et secondaires. Les inflammations primaires ont une cause immédiate, localisée, les inflammations secondaires sont des réactions systémiques qui se développent à distance.

Sous l'influence d'un agent phlogogène, la réaction inflammatoire classique se développe en quatre phases plus ou moins distinctes et d'importance variable.

La première est une vasodilatation artériolaire qui entraîne un érythème, un dégagement de chaleur locale, une hyperesthésie. La peau de la zone enflammée est rouge, la douleur apparaît à la pression (rubor, calor, dolor). En même temps l'observation démontre une stase du sang dans les vaisseaux capillaires, une augmentation de la perméabilité capillaire, un afflux des leucocytes par diapédèse.

La seconde phase est caractérisée par la formation d'un œdème. Le liquide plasmatique passe dans le compartiment interstitiel du derme. Les cavités séreuses (plèvre, péritoine, synovie) se remplissent de liquide.

La troisième phase consiste en la formation d'un tissu de granulation. Les leucocytes affluent, des macrophages et des fibroblastes apparaissent. Le tissu de granulation est un tissu conjonctif jeune, riche en fibroblastes et en capillaires, pauvre en fibres conjonctives. Ce tissu nouvellement formé peut s'individualiser en granulome.

La quatrième phase est une phase de sclérose du tissu nouvellement formé, qui, envahi par des fibres conjonctives, perd son élasticité et se sclérose.

L'inflammation secondaire est due à une réaction immunitaire. Elle est obtenue expérimentalement avec des produits bactériens comme la cire D du bacille tuberculeux. Elle présente une similitude avec les maladies rhumatismales.

Les maladies inflammatoires affectent la peau, les valvules du cœur, les tendons, les articulations. Elles entraînent une dégénérescence des organes, une gêne fonctionnelle qui peut compromettre les activités sociales. On peut distinguer :

- les collagénoses : lupus érythémateux, périartérite noueuse ;
- les inflammations locales : eczéma, psoriasis, kératites, iritis, péricardite, rectocolite hémorragique ;
- les maladies rhumatismales : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme articulaire aigu.

Médiateurs chimiques de l'inflammation

Une importante activité métabolique accompagne l'inflammation. Des protéoglycannes et du collagène sont synthétisés. Des enzymes protéolytiques sont activés et entraînent la libération d'amines biogènes (histamine et sérotonine) qui favorisent la vasodilatation, la transsudation plasmatique et l'œdème. Ces enzymes provoquent la fragmentation de chaînes peptidiques et la formation de polypeptides comme le bradykinine (fig. 33.1) qui détermine la contraction des fibres lisses, ou comme l'interleukine 8 qui provoque la diapédèse des leucocytes. La bradykinine est inactivée par l'enzyme de conversion laquelle agit également sur l'angiotensine I pour la transformer en angiotensine II (voir p. 258). Les prostaglandines E sont synthétisées et contribuent à la sensibilisation à la douleur, à la vasodilatation, à la contraction des fibres lisses. La substance fondamentale faite des mucopolysaccharides se dépolymérise. Les *slow reacting substances* apparaissent et contribuent à la réaction inflammatoire.

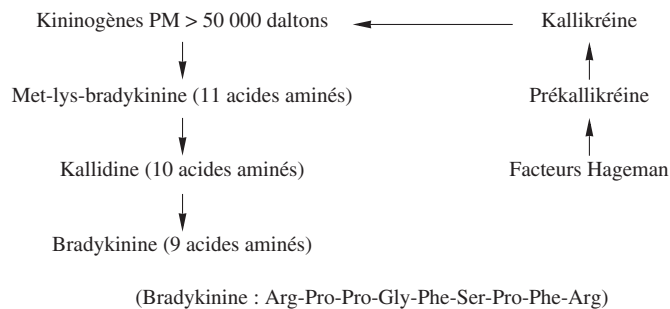


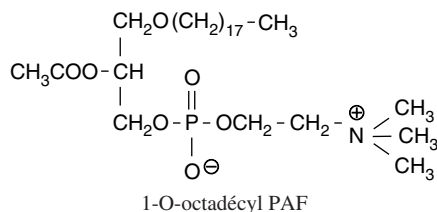
Fig. 33.1. Formation de la bradykinine et de la kallidine.

Des cytokines pro-inflammatoires entrent en jeu : interleukines IL_1 , IL_6 , IL_8 , tumor necrosis factor, $TNF\alpha$ en abrégé, interféron γ , $IFN\gamma$.

Le système de production de monoxyde d'azote est activé : la NO synthétase inducible entraîne la formation de NO en grande quantité conduisant à une vasodilatation. La cyclo-oxygénase 2 est conjointement exprimée ; les radicaux libres sont formés.

326 Anti-inflammatoires

Provenant de la dégradation des phospholipides membranaires par la phospholipase A₂, le PAF acéther contribue au développement de l'inflammation. C'est un phosphoglycéride qui présente une fonction éther dans sa formule.



Il est doué de propriétés hypotensives vasodilatatrices ; il augmente la perméabilité capillaire et favorise l'agrégation plaquettaire. Il est bronchoconstricteur.

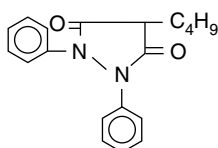
Les médicaments anti-inflammatoires vont s'opposer aux effets de l'histamine, de la sérotonine, des prostaglandines. Certains vont avoir une action antiprotéasique s'opposant à l'activation des systèmes enzymatiques protéolytiques. D'autres vont agir sur la répartition intra- et extracellulaire des ions.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) —

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comprennent les pyrazolés et les salicylés qui vont avoir une action sur la phase initiale de l'inflammation, l'indométacine et ses dérivés qui ont un effet sur la phase initiale et les phases tardives de l'inflammation. Ils inhibent la cyclo-oxygénase et la synthèse des prostaglandines.

Dérivés de la pyrazolone (voir aux analgésiques antipyrétiques)

Phénylbutazone. *Butazolidine*



La phénylbutazone est très active dans les affections rhumatismales sur les symptômes articulaires, l'œdème, l'hyperthermie et l'hyperesthésie, en particulier dans la spondylarthrite ankylosante. Elle est utilisée aux doses orales journalières de 0,6 à 1 g abaissées progressivement à 0,4 g.

L'usage thérapeutique de la phénylbutazone peut entraîner des accidents gastriques : réveil d'ulcère et des accidents sanguins : agranulocytose et anémie aplastique.

En pommade à 5 % la phénylbutazone est utilisée comme anti-inflammatoire dans les thrombophlébites superficielles et les accidents traumatiques des articulations. Elle peut provoquer des réaction d'intolérance cutanée.

Dérivés salicylés (voir aux analgésiques antipyrétiques)

Le salicylate de sodium employé aux doses de 1 à 12 g/j *per os* dans la polyarthrite rhumatoïde est abandonné.

L'aspirine est utilisée comme anti-inflammatoire aux doses orales journalières de 2 à 4 g. À dose prolongée elle peut provoquer des saignements gastriques, de l'acidocétose et chez le diabétique diminuer la glycosurie et l'hyperglycémie.

L'acétylsalicylate de lysine (*Aspégic*) est administré par voie IM ou IV aux doses de 1 à 4 g par jour.

L'acide amino-5 salicylique ou mésalazine (*Pentasa*) est administré en lavement dans la recto-colite hémorragique.

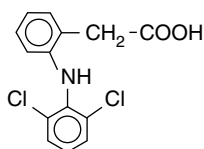
La **sulfasalazine**, *Salazopyrine*, sulfamide antibactérien dérivé de l'acide acétylsalicylique, est indiquée dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn.

On a invoqué plusieurs mécanismes d'action anti-inflammatoire des salicylés :

- un effet local sur le foyer rhumatismal par une action d'inhibition de l'enzyme dépolymérisant l'acide hyaluronique, la hyaluronidase ;
- un effet d'hypersécrétion d'ACTH qui stimule la corticosurrénale ;
- un effet de stimulation directe de la corticosurrénale ;
- un effet antibradykinine (mis en évidence sur le bronchospasme du cobaye) ;
- un effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines par acétylation du site actif de la cyclo-oxygénase ;
- un effet d'inactivation des radicaux oxydants.

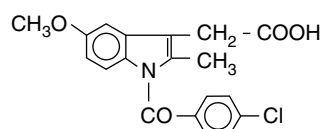
Dérivés de l'acide phénylacétique

Diclofénac. *Voltarène-Xenid*



Le diclofénac est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique. Il présente les mêmes indications que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est contre-indiqué dans l'ulcère gastro-duodéal et chez les sujets allergiques sensibilisés par l'aspirine ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine synthétase. Il est administré aux doses orales quotidiennes de 0,075 à 0,150 g, dans les lombalgies, les douleurs rhumatismales, les états inflammatoires posttraumatiques.

Dans la même série on trouve l'**étodolac** (*Lodine*) 0,4 g/j *per os*.

Dérivés de l'indole**Indométacine. *Indocid***

L'indométacine, acide chlorobenzoyl méthoxyméthyl indol acétique, est un anti-inflammatoire synthétisé par Shen aux États-Unis en 1962. Il est, de plus, antalgique, antipyrétique et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

❑ **Action anti-inflammatoire**

L'indométacine empêche l'œdème de la patte du rat *in vivo*, provoqué par injection intraplantaire de carragénine. Elle inhibe la formation d'un granulome sous-cutané par injection de carragénine chez le rat. Elle atténue l'érythème induit par les rayons ultraviolets sur la peau épilée du cobaye. Elle diminue la perméabilité capillaire accrue par badigeon de la peau de lapin albinos avec de l'huile de croton.

L'indométacine est peu active sur l'arthrite à l'adjuvant de Freund chez le rat.

L'indométacine est deux à quatre fois plus active que l'hydrocortisone et 20 à 80 fois plus que la phénylbutazone.

Elle empêche la synthèse des prostaglandines et antagonise leur action sur les vaisseaux et les fibres lisses.

❑ **Indications thérapeutiques**

Retenue par l'OMS, l'indométacine est prescrite aux doses orales quotidiennes de 75 à 150 mg dans les affections rhumatismales, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (arthrite des articulations intervertébrales), les inflammations des articulations, la goutte.

Elle entraîne des céphalées, des urticaires, des ulcères gastro-duodénaux.

Elle est contre-indiquée chez les ulcéreux, les colitiques, les allergiques, les femmes enceintes et les enfants.

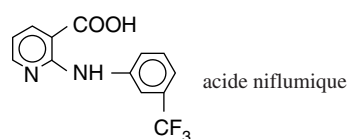
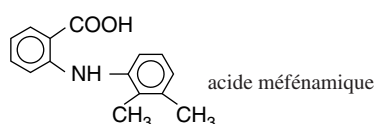
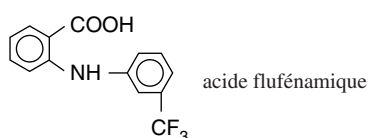
L'indométacine est rapidement absorbée par le tube digestif. Elle est désacétylée et déméthylée et éliminée par voie urinaire sous forme de glycuconjugué.

L'indométacine est susceptible de déplacer les anticoagulants coumariniques de leurs liaisons avec les protéines plasmatiques et d'accroître les risques de saignement.

Elle a été associée à la dexaméthasone ce qui cumule les avantages des corticoïdes à action tardive, aux anti-inflammatoires à action initiale.

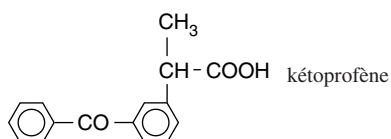
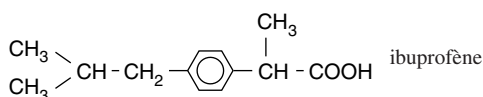
Dérivés anthraniliques

Les dérivés anthraniliques sont des antalgiques et des anti-inflammatoires moins actifs mais moins toxiques que les dérivés pyrazolés. Ils sont prescrits dans les algies neuromusculaires, les rhumatismes inflammatoires et dégénératifs. On englobe sous le vocable de « fenamates » l'acide **flufénamique** 0,4-0,8 g/j *per os*, l'acide **méfénamique** (*Ponstyl*) 1,0-1,5 g/j *per os*, l'acide niflumique (*Nifluril*) 0,5-1,0 g/j *per os*. Des formes pommades et suppositoires sont également employées.



Dérivés de l'acide phénylpropionique

Les nombreux dérivés de l'acide phénylpropionique ou profénides sont analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires, utilisés dans les rhumatismes, les lombalgies, les traumatismes de l'appareil locomoteur. Ils sont à éviter chez les ulcéreux et la femme enceinte. On en connaît plusieurs dont l'**ibuprofène** (*Brufen*) utilisé aux doses orales quotidiennes de 0,6-1,2 g et le **kétoprofène** (*Profénid*) aux doses orales quotidiennes de 0,1 à 0,3 g et à la dose intramusculaire de 0,1 g.



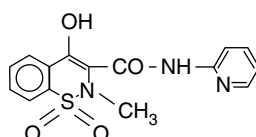
330 Anti-inflammatoires

L'ibuprofène est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. D'autres dérivés sont exploités : acide tiaprofénique (*Surgam*), 0,3-0,6 g/j *per os*; naproxène (*Naprosyne*, *Apranax*), 0,5 g/p.o/j : fénoprofène (*Nalgescic*), 1,2 g/j *per os*; flurbiprofène (*Cebutid*), 0,1-0,3 g/j *per os*. Les fenbufène, piroprofène, alminoprofène sont venus s'ajouter à cette liste.

L'ibuprofène et le fénoprofène entraînent des bronchoconstrictions chez les asthmatiques sensibilisés à l'aspirine. Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils se lient aux protéines plasmatiques, déplacent les anticoagulants oraux de leurs liaisons protéiques et augmentent leurs effets avec risque d'hémorragie.

Dérivés carboxamidés du benzothiazine-dioxyde (oxicams)

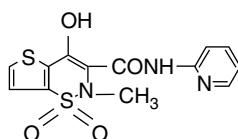
Piroxicam. *Feldène*



Le piroxicam est anti-inflammatoire par inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. Il inhibe la migration cellulaire dans le foyer inflammatoire. Il inhibe l'agrégation plaquettaire. La piroxicam présente des propriétés analgésiques. Il est administré aux doses orales de 10 à 40 mg/j dans la polyarthrite rhumatoïde, la coxarthrose, les rhumatismes inflammatoires. Il présente les contre-indications des AINS.

Le **méloxicam**, *Mobic*, plus actif est indiqué aux doses orales journalières de 7,5 à 15 mg.

Ténoxiam. *Tilcotil*



Le ténoxiam, TILCOTIL, est une thiénothiazine dioxyde et non plus une benzothiazine. Il est indiqué dans les mêmes affections à la dose de 20 mg/j *per os*.

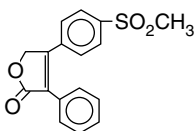
Inhibiteurs de COX₂

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques inhibent les deux isoformes de la cyclo-oxygénase, COX₁, et COX₂. COX₁, cyclo-oxygénase constitutive, se trouve dans l'estomac, le rein, les vaisseaux, les plaquettes

sanguines. Son inhibition entraîne les ulcérations et les saignements de la muqueuse gastrique. COX_2 , cyclo-oxygénase inductible par les cytokines, est augmentée dans les états inflammatoires. Elle détermine la production de prostaglandines inflammatoires, entraîne la vasodilatation, l'œdème, la douleur.

À l'état physiologique, on constate une légère activité COX_2 dans le rein, l'utérus, le cerveau. L'inhibition spécifique de COX_2 permet une action anti-inflammatoire en évitant les saignements gastriques, mais il peut se produire une diminution de l'excrétion rénale du sodium. On recherche des inhibiteurs spécifiques de COX_2 .

Rofécoxib



Le **rofécoxib** est une furanone substituée par un phényle en 3 et un méthylsulfonylphényle en 4. C'est un inhibiteur spécifique de COX_2 détecté par inhibition de formation de PGE_2 dans le sang total humain soumis à des lipopolysaccharides pendant 24 heures. Il n'est pas inhibiteur de COX_1 , mise en évidence par la présence de thromboxane B_2 dans le sérum après coagulation du sang humain. Les plaquettes sanguines ne contiennent pas de COX_2 . Le rofécoxib est anti-inflammatoire, antipyrétique, antalgique. Il a provoqué des accidents cardiovasculaires.

Aux doses thérapeutiques, le rofécoxib présente peu d'effets secondaires : céphalées, sinusites, parfois rétention hydrique et œdème des membres inférieurs. La muqueuse gastrique n'est pas touchée. Le rofécoxib est bien absorbé par voie buccale, il se lie aux protéines plasmatiques à 85 %. Il a une demi-vie de 17 heures. Il est métabolisé en dérivés hydroxy-acides, éliminés sous forme de glucuronides par le rein.

Proche du rofécoxib, le **célécoxib**, *Celebrex* a été synthétisé et prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Parmi les AINS relativement sélectifs de COX_2 , citons le méloxicam, l'étodolac, le **nimésulide**, *Nexen*, la **nabumétone**, *Nabucor*, prodrogue de l'acide 6-méthoxy naphthalénylacétique (6MNA), métabolite actif. Ces AINS ont les mêmes indications que les autres anti-inflammatoires avec des effets secondaires moindres sur la muqueuse gastrique.

ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS

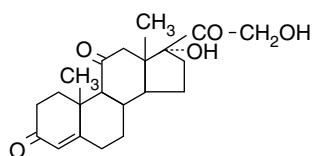
Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des dérivés des hormones stéroïdes de la corticosurrénale. En effet les glucocorticoïdes antagonisent les processus inflammatoires, inhibent la réaction aux agressions du tissu mésenchymateux,

332 *Anti-inflammatoires*

empêchent l'activation de la phospholipase A₂ qui libère l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane cellulaire. Ils induisent la synthèse d'une protéine, la lipocortine, qui s'oppose à l'interaction de l'enzyme avec ces phospholipides. Les dérivés corticoïdes peuvent être administrés par voie générale telles la cortisone, l'hydrocortisone, la triamcinolone, la dexaméthasone, la bêtaméthasone et seulement en application locale, telles la fludrocortisone et la fluocinolone qui provoquent une forte rétention sodée.

Le type des anti-inflammatoires stéroïdiens est la cortisone.

Cortisone



Les effets pharmacodynamiques de la cortisone sont nombreux.

Action sur le système nerveux central

La cortisone est un euphorisant. À forte dose elle provoque de l'irritabilité, des psychoses, des convulsions.

Action sur les glandes endocrines

La cortisone inhibe la sécrétion d'ACTH et entraîne la mise au repos du cortex surrénalien.

Action anti-inflammatoire

La cortisone réduit la sensibilité à l'histamine, inhibe l'histidine décarboxylase, stimule la diaminooxydase. Elle empêche la formation des fibroblastes du tissu de granulation et réduit la formation du collagène. Elle freine les réactions anaphylactiques et s'oppose à la libération d'histamine par les mastocytes. Elle diminue la douleur et l'hyperthermie. Elle inhibe la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

Action immunosuppressive

La cortisone ralentit les réactions immunitaires. Elle inhibe la formation du tissu lymphoïde, elle diminue le nombre des lymphocytes circulants et des lymphocytes immunocompétents. Elle entraîne une involution du thymus chez l'animal jeune. Elle diminue la formation des interleukines 1 et 2 et de l'interféron gamma.

Action sur les cellules sanguines

La cortisone induit une chute des éosinophiles circulants et une légère augmentation des neutrophiles et des globules rouges.

Action sur l'équilibre hydrominéral

La cortisone provoque la rétention du sodium et de l'eau et l'excrétion du potassium. Elle augmente la masse sanguine et détermine une légère hypertension. La rétention de l'eau peut aller jusqu'à l'œdème, donnant aux patients un aspect bouffi.

La cortisone modifie l'équilibre phosphocalcique, elle augmente la calciurie et diminue l'absorption digestive du calcium et la réabsorption du phosphore par les reins. Elle entraîne une décalcification.

Action gastro-intestinale

La cortisone accroît la sécrétion de l'acide chlorhydrique et de la pepsine du suc gastrique et favorise la production d'ulcères gastro-duodonaux.

Actions sur les métabolismes

La cortisone est hyperglycémisante et diabétogène car elle facilite la néoglycogénèse à partir des protéides et elle accroît le taux de glycogène hépatique.

Elle augmente le métabolisme des protéides et des purines, l'excrétion urinaire de l'azote et de l'acide urique. Elle empêche l'ostéogénèse et favorise l'ostéoporose.

Elle mobilise les graisses et active l'oxydation des acides gras. La redistribution des graisses entraîne des dépôts lipidiques sur la face, au cou, et au-dessus des clavicules.

Actions sur le travail musculaire

La cortisone favorise le travail musculaire mais son excès amène une fonte musculaire et produit une asthénie.

Indications thérapeutiques

La cortisone est indiquée comme substitutif dans la maladie d'Addison (tuberculose surrénalienne), dans la maladie de Simmonds (cachexie hypophysaire) pour suppléer les déficiences de la glande surrénale.

Elle a été utilisée dans les maladies du collagène, le rhumatisme articulaire aigu, les maladies allergiques, mais on lui préfère l'hydrocortisone et les corticoïdes d'hémisynthèse.

Elle est administrée sous forme d'acétate *per os* aux doses quotidiennes de 25 à 50 mg/j, sous surveillance biologique (examens hématologiques et biochimiques : éosinophiles, vitesse de sédimentation).

334 Anti-inflammatoires

Le régime est pauvre en sel, glucides et lipides, riche en protides.

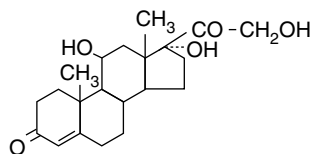
La cortisone est contre-indiquée dans l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, les foyers infectieux (tuberculose), le diabète, les états de dénutrition.

Après absorption par le tube digestif, la cortisone est liée à une protéine spécifique, la transcortine, α_2 -globuline. Elle est éliminée dans l'urine sous forme de dérivés sulfo et glycuconjugués des produits de réduction.

L'administration prolongée de cortisone entraîne l'apparition du syndrome de Cushing avec œdème de la face et du cou, rétention d'eau et de sodium, hypokaliémie, ostéoporose et hypertrichose; on observe également de l'hypertension, des troubles psychiques, des convulsions, des accidents du tube digestif : gastrites, ulcères gastro-duodénaux. Les maladies infectieuses sont masquées et évoluent insidieusement. Les infections fongiques sont aggravées.

L'importante rétention d'eau et de sodium provoquée par la cortisone a conduit à la synthèse de nombreux corticostéroïdes plus maniables et dont les effets sur l'équilibre hydrominéral sont moins puissants.

Hydrocortisone



L'hydrocortisone ou cortisol est la forme active de la cortisone. On l'utilise, sous forme d'hémisuccinate soluble, par voie intraveineuse dans les états de choc, les accidents allergiques aigus, les insuffisances respiratoires aiguës (asthme), les cancers avancés (de 0,1 à 1 g). La voie orale, 40 mg quotidiennement, est réservée au traitement de l'insuffisance surrénalienne.

La voie cutanée (pommades à 1 et 2,5 %) est indiquée dans les eczémas, les prurits, le psoriasis, le lupus érythémateux, les dermatoses allergiques, les chéloïdes (tumeurs cutanées en forme de bourrelet).

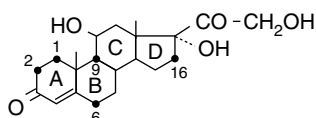
La suspension d'acétate d'hydrocortisone (25 mg/mL) est utilisée en injection locale intra-articulaire, intrarachidienne, intrapleurale et dans certaines inflammations oculaires.

L'hydrocortisone présente les mêmes dangers et les mêmes contre-indications que la cortisone. Elle est retenue sur la liste de l'OMS.

GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

À partir de la molécule de cortisol on a recherché des dérivés de synthèse pour augmenter l'activité anti-inflammatoire et pour diminuer la rétention sodée,

par création d'une double liaison en 1-2 dans le cycle A, par substitution d'un atome de fluor en 9 dans le cycle B, par fixation d'un méthyle ou d'un fluor en 6 dans le cycle B, par fixation d'un méthyle ou d'un hydroxyle en 16 dans le cycle D.



La création de la double liaison en 1-2 a pour effet d'augmenter l'activité anti-inflammatoire sans accroître la rétention du sodium mais elle accentue l'action ulcérogène. C'est la série de la prednisone et de la prednisolone.

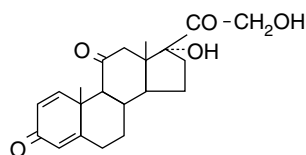
La substitution d'un atome de fluor à l'atome d'hydrogène en 9 augmente l'activité anti-inflammatoire mais aussi l'activité minéralo-corticoïde. En conséquence, les 9- α -fluorocorticoïdes (série du fluorocortisol ou fludrocortisone) ne peuvent être donnés par voie générale. Ils sont réservés à la voie locale.

La fixation d'un méthyle sur le cycle B, en 6, augmente l'activité anti-inflammatoire (série de la méthylprednisolone). Il en est de même de la fixation d'un fluor. La fixation d'un fluor en 6 sur un 9-fluorocorticoïde conduit à une molécule à usage local uniquement.

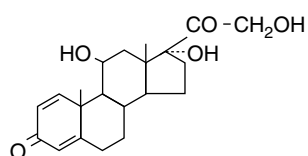
L'introduction sur le cycle D en 16 soit d'un méthyle (bêta ou dexaméthasone), soit d'un hydroxyle (triamcinolone) diminue la rétention sodée et rend possible l'utilisation par voie générale des dérivés 9- α -fluorés. Néanmoins les dérivés 6 et 9-fluorés sont réservés à l'administration locale (fluocinolone).

En conséquence sont indiquées par voie générale la prednisone, la prednisolone, la triamcinolone, la bêtaméthasone et la dexaméthasone. Sont réservées à la voie locale la fludrocortisone, la fluocinolone. Sont également utilisées par voie locale la triamcinolone et la bêtaméthasone.

Prednisone, deltacortisone. *Cortancyl*

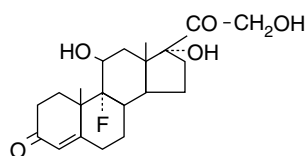


La prednisone est 4 à 5 fois plus active que la cortisone sur les phénomènes inflammatoires. L'absence de rétention hydrosodique permet un régime sans restriction chlorosodée sévère. La posologie orale quotidienne est de 20 à 30 mg.

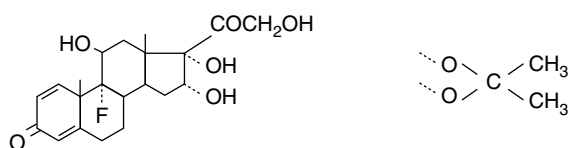
Prednisolone, deltahydrocortisone. *Hydrocortancyl*

La prednisolone présente les mêmes indications que la prednisone. Elle est utilisée par voie générale sous forme de métasulfobenzoate sodique qui est très soluble (*Solupred*).

Sous forme de sels peu solubles, phosphate (*Solucort*), acétate, on l'emploie en collyre à 0,25 %, en pommades à 0,5 %, par voie intra-articulaire et intramusculaire à la dose de 5 à 25 mg. La prednisolone est sur la liste de l'OMS.

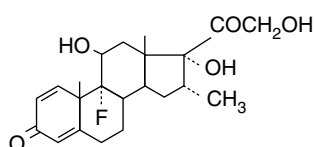
Fludrocortisone, 9- α -fluorohydrocortisone, composé FF, fluorocortisol

La fludrocortisone est 10 fois plus active que la cortisone sur la néoglycogénèse. Elle a une activité plus prolongée que la désoxycorticostérone. Elle est surtout employée localement en solution auriculaire. Elle est retenue comme médicament de la liste complémentaire de l'OMS.

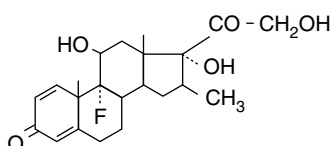
Triamcinolone. *Kenacort*

La triamcinolone ou 9- α -fluoro 16- α -hydroxy prednisolone est dix fois plus active que la cortisone sur la néoglycogénèse. Elle est plus active et son action est plus durable que celle de l'hydrocortisone. Elle est moins active sur l'équilibre hydrominéral. Elle est utilisée sous forme d'acétonide par voie IM profonde.

La triamcinolone provoque de l'atrophie musculaire et de l'anorexie.

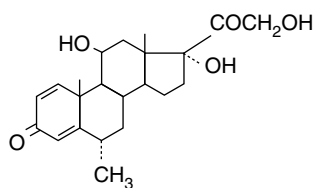
Dexaméthasone. Décadron, Dectancyl

La 16- α -méthyl 9- α -fluoroprednisolone est expérimentalement 160 fois plus active que l'hydrocortisone. Chez l'homme elle est 30 fois plus active que l'hydrocortisone. Elle est utilisée *per os* aux doses quotidiennes de 0,5 à 1,5 mg. En injection intrasynoviale ou intra-articulaire, on utilise l'acétate. La dexaméthasone est sur la liste de l'OMS.

Bêtaméthasone. Célestène

La 16- β -méthyl 9- α -fluoroprednisolone est utilisée aux doses orales quotidiennes de 2 à 4 mg pour l'attaque et de 1 à 2 mg pour l'entretien dans les formes les plus graves des indications des corticoïdes. Pour les applications locales on utilise la bêtaméthasone sous forme de valérate en pommade à la concentration de 1 %.

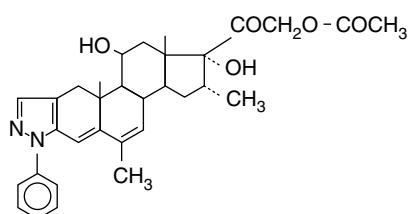
Son dérivé chloré en 21, le clobétasol est un puissant antiprurigineux en crème dosée à 0,05 % : *Dermoval*.

Méthylprednisolone. Médrol

La méthyl-6- α prednisolone présente les mêmes avantages que la triamcino- lone avec une moindre activité sur le métabolisme hydrominéral.

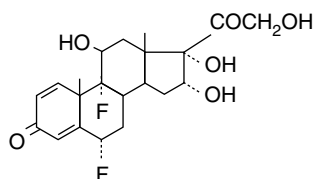
Les doses sont de 20 à 40 mg/j *per os* en traitement d'attaque et de 4 à 20 mg en traitement d'entretien.

Cortivazol



L'adjonction du cycle phénylpyrazole au cycle prégna-21-ène substitué fait du cortivazol un corticoïde soixante fois plus actif que l'hydrocortisone. Dans les arthrites inflammatoires l'administration locale, intra-articulaire ou périarticulaire, est de l'ordre de 2 mg toutes les 2 à 3 semaines : suspension injectable, *Altim*.

Fluocinolone. *Synalar*



La fluocinolone est utilisée sous forme d'acétonide en application cutanée d'une pommade à 0,25 %. D'autres glucocorticoïdes-acétonides et dérivés sont prescrits par voie locale, en dermatologie, halcinonide, désônide, et, en pneumologie, sous forme de nébulisat ou de poudre à inhaler : **budésônide**, *Pulmicort*.

Indications thérapeutiques des glucocorticoïdes

L'effet anti-inflammatoire est mis à profit dans les maladies du collagène, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, la périartérite noueuse, le rhumatisme articulaire aigu, les hépatites.

L'effet antiallergique est recherché dans l'asthme et les eczémas, l'effet diurétique dans les ascites cirrhotiques, l'effet antinéoplasique dans les leucémies, le myélome multiple, certains cancers.

L'équivalence posologique a été établie : à 25 mg de cortisone correspondent 20 mg de cortisol, 5 mg de prednisone ou de prednisolone, 4 mg de méthylprednisolone ou de triamcinolone, 2 mg de paraméthazone, 0,75 mg de bétaméthasone ou de dexaméthasone. Cortisone et cortisol ont une demi-vie brève

(8-12 heures), bêtaméthasone et dexaméthasone une demi-vie longue (36-72 heures). Les autres glucocorticoïdes se situent entre ces limites.

Effets secondaires des glucocorticoïdes

Les accidents signalés pour la cortisone sont nettement moins nombreux avec les corticoïdes de synthèse. Néanmoins on peut distinguer :

- des effets métaboliques, à la suite de traitements prolongés : modifications du métabolisme calcique avec tendance à l'ostéoporose ; phénomènes d'hypercorticisme : bouffissure du visage et dépôts graisseux ; œdème, hypertension, troubles hypokaliémiques de l'électrocardiogramme ;
- des accidents gastro-intestinaux : les réveils d'ulcères, les accidents gastro-intestinaux seraient dus à l'inhibition de la biosynthèse des mucopolysaccharides, au découplage de la réaction d'oxydation-phosphorylation, à l'inhibition du système enzymatique succinate-déshydrogénase-cytochrome ;
- une aplasie de la corticosurrénale : les corticoïdes, par un phénomène de régulation en retour, réduisent la sécrétion d'ACTH et induisent une aplasie de la corticosurrénale ; l'hypocorticisme avec faiblesse musculaire est à redouter lors d'un arrêt brutal du traitement ;
- une sensibilité aux infections : l'action dépressive sur le système lymphoïde entraîne une diminution des réactions de défense immunitaires et favorise le développement des infections bactériennes, virales et fongiques ;
- une euphorie pouvant aller jusqu'à un état d'excitation mentale et troubles du sommeil.

AUTRES ANTI-INFLAMMATOIRES

La chrysothérapie, ou traitement par les sels d'or de l'arthrite rhumatoïde a été abandonnée puis reprise avec précaution.

La **D-pénicillamine**, agent chélateur du cuivre, utilisée dans la maladie de Wilson et dans l'hémophilie, a été proposée dans la polyarthrite rhumatoïde.

D'autres dérivés thiols ont été proposés dans la polyarthrite rhumatoïde : la **tiopronine**, *Acadione*, mercaptopropionylglycine, et le **pyritinol**, pyridine méthane bis, disulfure. Ils sont administrés en traitement de fond.

La **chloroquine** (*Nivaquine*), antipaludique de synthèse, et surtout l'**hydroxy-chloroquine** (*Plaquenil*) sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, les collagénoses, aux doses orales quotidiennes de 0,2-0,4 g. L'action ne se manifeste qu'après 3 à 4 semaines de traitement. Les effets secondaires sont ceux des antipaludiques. Ils peuvent survenir plus rapidement compte tenu des doses plus élevées. Les patients déficients en glucose-6 phosphate déshydrogénase y sont particulièrement sensibles (troubles sanguins). Des dépôts cornéens et des lésions rétinienne ont été signalés. Expérimentalement, on a montré que la chloroquine radioactive se fixait sur les articulations enflammées des animaux rendus arthritiques par adjuvant de Freund.

Le **méthotrexate**, inhibiteur de la dihydrofolate réductase (voir p. 413) est associé aux corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde, à une dose variant de

7,5 à 15 mg par voie intramusculaire une fois par semaine. La formation des cytokines serait inhibée. Le méthotrexate déprime le système immunitaire.

La **diacéréine**, *Art 50*, est la diacétylrhéine. La rhéine est un aglycone anthracénique retiré de la rhubarbe. La diacéréine est antiarthrosique à la dose de 0,1 g/j *per os* à long terme. On lui prête une action inhibitrice de la synthèse de l'interleukine 1 et de la migration des macrophages.

Le **tétracosactide**, *Synacthène*, est une ACTH de synthèse, constitué de 24 acides aminés. Il est administré par voie IM (0,50 mg/j) pour stimuler la sécrétion des hormones corticosurrénales endogènes, en rhumatologie, neurologie pour réduire l'œdème cérébral, en cancérologie, dans les poussées œdémateuses et inflammatoires.

On admet actuellement que tous les anti-inflammatoires réduisent les moyens de défense contre l'infection.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTI-INFLAMMATOIRES —

Les méthodes d'étude des anti-inflammatoires sont très nombreuses. On recherche les effets sur les premières phases de l'inflammation primaire et les effets sur l'inflammation secondaire. Sur l'inflammation primaire on recherche les effets antiérythémateux, antioédémateux, les effets de réduction du granulome. On étudie l'inflammation primaire et secondaire sur l'arthrite à l'adjuvant de Freund.

Érythème aux rayons ultraviolets chez le cobaye

On apprécie l'intensité de la coloration rouge de la peau épilée du dos du cobaye soumise aux rayons ultraviolets, en absence et en présence d'anti-inflammatoires. Les anti-inflammatoires se classent dans l'ordre d'activité décroissante : indométacine, acide méfénamique, phénylbutazone, amidopyrine, salicylate de sodium.

Ce test peut être effectué sur la souris. On peut remplacer les rayons ultraviolets par un agent chimique rubéfiant comme le nicotinate d'éthyle.

Perméabilité capillaire chez le lapin

Sur la peau épilée du lapin albinos on applique de l'essence de térébenthine ou de l'huile de croton. On met en évidence une exsudation plasmatique par l'injection intraveineuse de bleu Trypan ou de bleu Evans qui se lient aux protéines plasmatiques. L'étendue de la tache bleue cutanée est proportionnelle à la perméabilité capillaire. L'étendue de la diffusion du bleu dans la substance fondamentale du derme est réduite en présence d'anti-inflammatoires.

On peut remplacer l'application d'essence de térébenthine par l'injection intradermique d'histamine.

On peut injecter l'agent phlogogène (agent qui provoque l'inflammation) dans le péritoine ou la plèvre de l'animal; il se produit un exsudat séreux dont l'intensité est évaluée à l'aide d'albumine radio-iodée préalablement administrée par voie intraveineuse.

Œdème de la patte du rat

L'exsudation est évaluée par le gonflement de la patte postérieure du rat après injection intra-articulaire d'un agent phlogogène : formol, ovalbumine, kaolin, carragénine (sulfopolygalactoside retiré du lichen d'Islande, *Chondrus crispus*). On mesure le diamètre de l'articulation tibiotarsienne à l'aide d'un pied à coulisse, on en estime le volume dans un pléthysmomètre imaginé par Chevillard et Giono, ou l'on pèse la patte sectionnée à l'articulation. Seul l'œdème à la carragénine paraît spécifique; les autres agents inflammatoires sont antagonisés par des vasoconstricteurs, des antihistaminiques, des antisérotonine. La deuxième phase de l'inflammation est explorée par cet essai sur lequel sont actifs dans l'ordre d'activité décroissante : l'indométacine, l'acide flufénamique, l'hydrocortisone, l'acide méfénamique, la phénylbutazone, l'acide acétylsalicylique.

L'inhibition de l'œdème de la patte du rat suscité par l'adjuvant de Freund est un bon test de l'activité anticyclo-oxygénase 2, à comparer à l'induction d'ulcères gastriques chez le rat provoqués par l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (voir page 21).

Granulome à la carragénine chez le rat

On insère dans le tissu cellulaire sous-cutané contre la cage thoracique une petite boule de coton imprégnée de carragénine. Au bout de 7 jours, on prélève le tissu de prolifération qui englobe le pellet et on pèse. Sur ce test, les corticoïdes sont très actifs. Par ordre d'activité décroissante sont classés : la dexaméthasone, l'indométacine, l'acide flufénamique, la phénylbutazone, l'aspirine. L'anti-inflammatoire est donné pendant l'essai pour empêcher la formation du granulome. La carragénine peut être remplacée par de l'agar ou par certaines matières plastiques.

La poche granulomateuse consiste à insuffler au point d'injection d'une solution de carragénine, de l'air. En quelques jours, il se forme un exsudat dont on mesure le volume et dans lequel on dénombre les cellules : polynucléaires, lymphocytes, histiocytes, mastocytes.

Arthrite à l'adjuvant de Freund

L'injection intra-articulaire dans la patte postérieure du rat d'adjuvant de Freund (suspension de bacilles tuberculeux tués ou émulsion de cire D de bacille tuberculeux) détermine une réaction œdémateuse qui se développe immédiatement (inflammation primaire). En deux ou trois semaines apparaissent à distance, sur la patte postérieure contralatérale, sur les pattes antérieures, à la queue, aux oreilles, une réaction inflammatoire avec gonflement, rougeur, échauffement et

342 *Anti-inflammatoires*

douleur (inflammation secondaire). On observe ainsi une réaction d'ordre immunitaire qui rappelle l'hyperimmunisation de certaines maladies rhumatismales. Les anti-inflammatoires administrés pendant l'essai empêchent la réaction primaire et la réaction secondaire. L'ordre d'activité décroissante est le suivant : corticoïdes, pyrazolés, salicylés, indométacine.

La réaction immunitaire secondaire n'apparaît pas chez tous les rats traités, ce qui rend délicate la mise en œuvre de cet essai.

Tests divers

En complément aux essais d'activité anti-inflammatoires, on procède à des études diverses pour mettre en évidence d'éventuels effets secondaires sur la pression artérielle (hypertension), la sécrétion gastrique (hyperacidité, apparition d'ulcères), l'hémostase (hypo- ou hypercoagulabilité), la prise de poids (catabolisme azoté), la rétention hydrosodique et la déplétion potassique, sur les glandes endocrines (effet diabétogène, hypercorticisme, inhibition de la sécrétion d'ACTH), sur le psychisme (tests des psychotropes).

VII

Antibiotiques

Les antibiotiques constituent un groupe de médicaments d'importance primordiale. Chaque grande famille d'antibiotiques est en continuel remaniement. Nous avons traité les principales familles et nous n'avons pas épuisé le sujet. Aux antibiotiques d'origine naturelle ou d'hémisynthèse, il faudrait adjoindre les produits de synthèse, sulfamides, sulfones et inhibiteurs de la dihydrofolate réductase que nous n'avons pu traiter dans le cadre imparti.

Selon Waksman, inventeur de la Streptomycine en 1943, on désigne sous le vocable d'antibiotique « toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes, capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres organismes ».

Cette définition est considérée actuellement comme un peu trop stricte et on lui préfère l'énoncé suivant : on appelle antibiotique « tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires » (Turpin et Velu).

Dès 1877 Pasteur et Joubert mettaient en évidence l'inhibition du développement d'une culture bactérienne par une autre culture microbienne. En 1935 les sulfamides sont inventés et étudiés par Trefouel et l'équipe de Bovet à l'Institut Pasteur. La pénicilline est découverte en 1929 par Fleming et préparée en grande quantité en 1941 par Chain et Florey. L'ère de l'antibiothérapie commence.

Les antibiotiques se distinguent des antiseptiques en ce que leur action sur l'homme, par voie générale, n'est pas toxique, en première analyse. Les antiseptiques ne peuvent être administrés que par voie locale. Cependant certains produits appelés antiseptiques urinaires sont administrés par voie générale (nitrofurannes, oxyquinoléines, acide nalidixique, etc.), certains antibiotiques sont toxiques pour l'hôte.

Les antiseptiques sont considérés comme bactéricides, c'est-à-dire qu'ils tuent les bactéries.

Les antibiotiques sont soit bactériostatiques, soit bactéricides, en fonction de leur concentration dans le milieu intérieur, ou expérimentalement, dans le milieu de culture.

– Bactériostase. La bactériostase est le phénomène de ralentissement ou d'inhibition de la multiplication des germes dans un milieu donné. Au bout d'un temps donné, en présence d'antibiotique, le nombre de germes bactériens vivants est inférieur au nombre de germes qui seraient vivants dans un milieu et des conditions de culture identiques mais en absence d'antibiotiques. On définit une concentration minimale inhibitrice (CMI).

– Action bactéricide. Certains antibiotiques manifestent une action bactéricide. Ils tuent les germes dans le milieu de culture. Au bout d'un certain temps, le nombre de germes viables a diminué par rapport à leur nombre avant incubation. On définit une concentration minimale bactéricide (CMB).

Lorsque un antibiotique a une CMB proche de la CMI on dit qu'il est bactéricide. Lorsque la CMB est beaucoup plus élevée que la CMI on dit qu'il est bactériostatique.

Pour déterminer la sensibilité des germes à l'égard des antibiotiques (établissement d'un antibiogramme) on emploie soit la méthode des dilutions sériées, soit la méthode de diffusion en gélose.

Sont classés comme antibiotiques bactériostatiques : les macrolides, les tétracyclines, le chloramphénicol et dérivés, la lincomycine, les sulfamides, la novobiocine.

Sont classés comme antibiotiques bactéricides : les bêtalactamines, les aminosides, les polypeptides cycliques, les rifamycines, la vancomycine, l'acide nalidixique.

Les antibiotiques bactéricides sont synergiques entre eux (pénicilline + streptomycine). Les antibiotiques bactériostatiques peuvent antagoniser les antibiotiques bactéricides (érythromycine + pénicilline).

MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes dont certains sont connus : sur la paroi bactérienne, sur la membrane cytoplasmique, sur les acides nucléiques, sur le métabolisme intermédiaire.

Action sur la paroi bactérienne

La synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne est perturbée par l'inhibition de certaines enzymes : peptido-glycane-synthétase, transpeptidase, etc.

Les bêtalactamines, la cyclosérine, la bacitracine, la vancomycine agissent par ce mécanisme, de préférence sur les bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les Cocci Gram + dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les Cocci Gram –.

Action sur la membrane cytoplasmique

Certains antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane. Ils opèrent comme les agents tensioactifs cationiques. Les constituants cellulaires s'échappent du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la cellule. La polymyxine, la colistine, la bacitracine, la tyrothricine, qui sont des polypeptides cycliques à caractère basique, agissent ainsi.

Action sur la réplication de l'ADN

L'actinomycine D, les rifamycines, l'acide nalidixique perturbent la réplication de l'acide désoxyribonucléique.

Action sur la traduction de l'ARN messenger

L'ARN messenger ou l'ARN de transfert sont les cibles des antibiotiques et les mécanismes de traduction de l'ARN messenger sont troublés. La streptomycine et les aminosides se fixent sur la sous-unité ribosomale 30 S, les tétracyclines, le chloramphénicol, les macrolides interviennent de diverses manières sur la sous unité ribosomale 50 S.

Action sur le métabolisme intermédiaire

La cyclosérine, les bêtalactamines, les sulfamides, l'acide para-aminosalicylique, le triméthoprim et l'isoniazide inhibent un système enzymatique (dihydrofolate réductase, mycolate synthétase, etc.).

IMPORTANCE DE LA PHARMACOCINÉTIQUE

Seule la forme de l'antibiotique non liée aux protéines plasmatiques ou tissulaires est active. La concentration sanguine ne reflète pas directement la concentration tissulaire. La diffusion dans l'organisme est hétérogène, les barrières intestinale, placentaire, hémato-méningée agissant de diverses manières.

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Il faut distinguer la sensibilité du germe *in vitro* et *in vivo*. Certains antibiotiques ont une pharmacocinétique qui ne leur permet pas d'atteindre les germes dans les foyers infectieux de certains organes ou tissus. Il faut s'informer des mécanismes de résorption, de diffusion, de transformation et d'élimination des antibiotiques dans l'organisme de l'hôte. Peu d'antibiotiques sont capables de traverser la barrière hémato-méningée et donc d'être utiles dans les méningites.

Certains germes sont plus sensibles à certains antibiotiques qu'à d'autres : Cocci Gram + sensibles à la pénicilline G, Salmonelles sensibles au chloramphénicol, etc.

En recherchant les germes sensibles, on établit le *spectre d'activité* de l'antibiotique.

La résistance aux antibiotiques peut être spontanée ou acquise. La résistance acquise peut être limitée à un seul antibiotique ou concerner plusieurs d'entre eux (résistance croisée). La résistance est croisée pour une même famille d'antibiotiques.

La résistance acquise survient par mutation chromosomique ou par transfert extra-chromosomique (résistance plasmidique).

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

On a proposé plusieurs bases de classification, selon la structure chimique, selon le mécanisme d'action, selon l'effet chimiothérapique.

La classification suivante est la plus fréquemment rencontrée :

Bêtalactamines : pénicillines et céphalosporines ; Aminosides : streptomycine, gentamicine, etc ; Chloramphénicol et thiamphénicol ; Cyclines : tétracyclines, doxycycline, etc ; Macrolides et apparentés : érythromycine oléandomycine, etc ; Polypeptides cycliques : polymyxine, etc ; Rifamycines : rifampicine ; Antibiotiques divers.

ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

On peut associer deux antibiotiques afin de retarder l'apparition d'une résistance microbienne, afin d'assurer une couverture antibiotique en urgence devant une infection à germes inconnus, afin de rechercher une synergie et de limiter les effets indésirables.

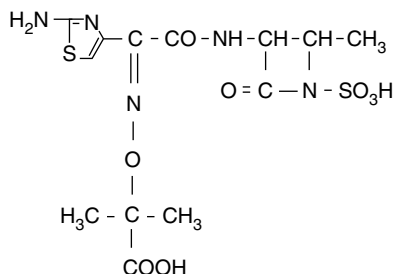
Une synergie est obtenue entre deux antibiotiques bactéricides à mode d'action différent (pénicilline-gentamycine), mais l'association de deux antibiotiques l'un bactéricide, l'autre bactériostatique conduit à un effet antagoniste (pénicilline-tétracycline).

Les antibiotiques peuvent présenter des interférences avec d'autres médications, conduisant à une augmentation ou à une diminution de l'activité d'un autre médicament (avec les anticoagulants oraux, antivitamines K, par exemple).

La présence d'antibiotiques dans le sang ou l'urine peut conduire à des résultats erronés (pouvoir réducteur de l'urine en présence de chloramphénicol que l'on peut faussement interpréter comme une glycosurie).

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH} - \text{CH} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$$
CC(C)(S)CNC(=O)C(=O)OO=C1NC(=C(C(=O)O)SC1)C

Aztréonam. Azactam



Isolé de *Chromobactérium violaceum* l'aztréonam est une bêtalactamine sulfonée, liée à un cycle aminothiazole et à un reste carbamoylméthylèneamino oxyméthylpropionique.

L'aztréonam est actif sur les germes Gram – à l'exception des germes anaérobies stricts. Il est indiqué dans les infections des voies urinaires (cystites), les infections broncho-pulmonaires, les infections gynéco-obstétricales. Son spectre d'activité est étroit. Il est utilisé par voie intramusculaire à la dose de 1 à 2 g/j.

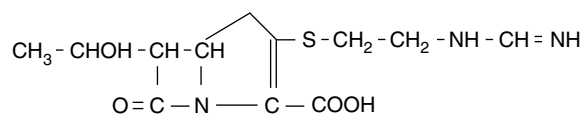
Dans les infections graves, la voie intraveineuse, en perfusion brève, est indiquée, à des doses pouvant aller jusqu'à 8 g par 24 heures.

Des réactions allergiques croisées avec les pénicillines et les céphalosporines peuvent survenir. Toute réaction allergique entraîne l'arrêt du traitement.

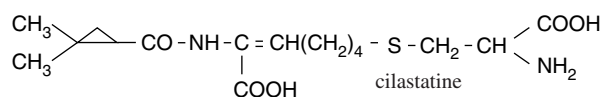
CARBAPÉNEMS

Les carbapénems sont des bêtalactamines hémisynthétiques à large spectre, résistant aux bêtalactamases.

Imipénem



L'imipénem est dérivé indirectement du cycle péname. Il résulte du traitement chimique de la thiénamycine retirée du *Streptomyces cattleya*. Il est actif sur les germes Gram + et –. Son action bactéricide est attribuée à une altération de la synthèse de la membrane bactérienne. Pour augmenter l'activité *in vivo* de l'imipénem, on l'associe à la **cilastatine**, composé thiol inhibiteur compétitif de la déshydropeptidase 1 qui inactive l'imipénem dans le tube proximal rénal. Sous le nom de *Tienam* cette association est administrée en IM ou en perfusion IV en doses de 500 mg. La demi-vie de chaque composant est de 1 heure. Le *Tienam* est utile dans les infections nosocomiales résistant à d'autres antibiotiques. Des réactions croisées avec d'autres bêtalactames sont constatées.



PÉNICILLINES

Les pénicillines sont classées en quatre groupes :

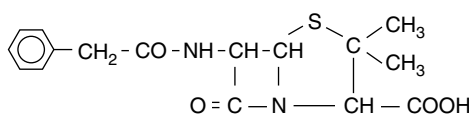
- pénicilline G et analogues (groupe G-V);
- méticilline et analogues (groupe M);

- aminopénicillines (ampicilline) (groupe A);
- carboxypénicillines (carbénicilline).

Ces groupes se différencient les uns des autres par la formule chimique, la stabilité et l'activité antibactérienne.

Pénicillines du groupe G-V

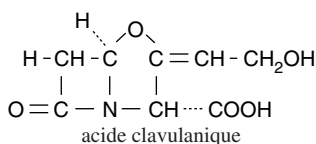
Pénicilline G



La pénicilline G est encore appelée benzylpénicilline. Elle est extraite des produits de fermentation de *Penicillium chrysogenum*.

Elle est peu active *per os* étant instable en milieu de pH inférieur à 5 et étant détruite par la bêtalactamase (pénicillinase) des bactéries intestinales. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

La bêtalactamase peut être inhibée par un analogue structural des bêtalactames, l'acide clavulanique, produit par *Streptomyces clavuligerus*.



On retrouve dans l'acide clavulanique le cycle bêtalactame associé à un cycle oxazolidine.

D'autres inhibiteurs de la bêtalactamase sont proposés : le sulbactam et le tazobactam, dérivés de l'acide pénicillanique.

☐ Activité antimicrobienne

Elle est active sur les Cocci Gram + : streptocoques, pneumocoques et staphylocoques non producteurs de bêtalactamase; sur les Cocci Gram – : gonocoque et méningocoque; sur les bacilles Gram + aérobies : *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *B. diphteriae*, *Listeria monocytogenes*; sur les bacilles Gram + anaérobies : *Clostridium perfringens*, *Cl. tetani*, sur les Leptospires et Tréponèmes : *Leptospira icterohemorrhagiae*, *Treponema pallidum*; sur des Actinomycètes : *Actinomyces bovis*, *A. humanis*.

Il se développe des souches résistantes de pneumocoques et de gonocoques. Les staphylocoques producteurs de pénicillinase sont résistants.

❑ Pharmacocinétique

Après administration intramusculaire, la benzylpénicilline présente un pic sanguin en 15 à 30 minutes. Elle diffuse dans les tissus mais elle pénètre difficilement dans le tissu osseux et le tissu nerveux. Elle traverse difficilement la barrière hémato-méningée et facilement la barrière placentaire. Elle se lie aux protéines plasmatiques à proportion de 60 %.

Elle est excrétée par le rein selon une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire (inhibée par le probénécide). Son excrétion rapide (60 à 90 % dans la première heure) nécessite une répétition des doses toutes les huit heures. Chez l'insuffisant rénal les doses doivent être réduites.

❑ Posologie

La pénicilline G est administrée en solution extemporanée à la dose de 1 million à 30 millions d'unités internationales par 24 heures en trois injections intramusculaires.

La voie intraveineuse en perfusion est utilisée dans les endocardites et les méningites, les doses pouvant atteindre mais non dépasser 50 millions d'UI par 24 heures.

Les solutions de benzylpénicilline sont incompatibles avec les solutions alcalines de pH supérieur à 8 et avec les hydrolysats de protéines.

❑ Indications

La pénicilline G est indiquée dans le traitement de la syphilis, les infections à streptocoques, à pneumocoques, à clostridies, locales ou généralisées.

❑ Incidents et accidents

La pénicilline G est peu toxique mais elle peut provoquer des accidents allergiques graves par sensibilisation avec les autres pénicillines et les céphalosporines, apportées par une médication antérieure, l'ingestion des produits laitiers, etc.

Les réactions immédiates consistent en des urticaires ou des prurits ou en un choc anaphylactique avec œdème laryngé qui impose une réanimation d'urgence.

Les réactions retardées apparaissent après quelques heures ou quelques jours : urticaire, fièvre, arthralgie, rash cutané. Des altérations sanguines ont été signalées : éosinophilies, agranulocytose, thrombopénies.

Lors des injections intraveineuses de fortes doses de benzylpénicilline, il peut survenir des convulsions.

❑ Contre-indications

L'association avec les antibiotiques suivants : tétracyclines, chloramphénicol, novobiocine, est contre-indiquée.

Autres pénicillines du groupe G-V

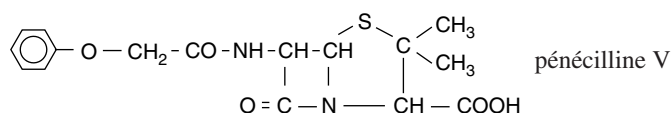
La **pénicilline V** (*Oracilline*) est la phénoxyéthylpénicilline, d'origine naturelle. Elle est stable au pH du suc gastrique. Elle présente les mêmes indications que la pénicilline G, mais en traitement oral.

Elle est inscrite sur la liste de l'OMS, ainsi que les deux dérivés suivants.

On a préparé des dérivés de la pénicilline G :

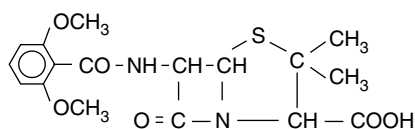
Le **benzylpénicillinate de procaïne** en association avec le benzylpénicillinate de sodium (*Bipénicilline*) administré en deux injections IM par 24 heures.

Le benzylpénicillinate de dibenzyl-éthylène-diamine ou **benzathinepénicilline** (*Extencilline*) administré en une injection IM tous les 8 jours ou tous les 15 jours, utilisé pour le traitement de la syphilis ou la prévention des rechutes de rhumatisme articulaire aigu, respectivement.



Pénicillines du groupe M

Méticilline



La méticilline est la diméthoxyphényl pénicilline. Elle résiste à l'action des bêta-lactamases, mais elle est détruite dans le tube digestif.

Elle est active sur les staphylocoques producteurs ou non de pénicillinase (à l'exclusion des souches dites meti-R), sur les streptocoques à l'exclusion des streptocoques du groupe D.

Elle est administrée par voie IM ou IV aux doses de 4 à 8 g par 24 heures.

Elle est indiquée dans les infections à staphylocoques.

Elle entraîne des réactions d'allergie aux bêta-lactamines, des altérations hématologiques, des crises convulsives (en cas de forte posologie).

Autres pénicillines du groupe M

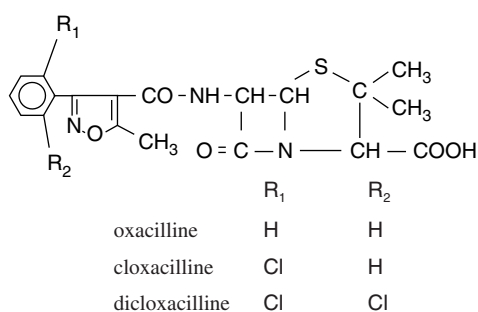
On a synthétisé des dérivés stables en milieu acide, utilisables par voie buccale :

L'**oxacilline** (*Bristopen*) est la méthylphénylisoxazolylpénicilline.

354 Bêtalactamines

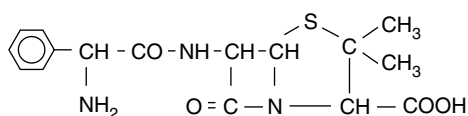
La **cloxacilline** (*Orbenine*) en est le dérivé chloré. Toutes les deux sont administrées par voie orale ou parentérale aux doses de 2 g par 24 heures en deux prises. La cloxacilline est sur la liste de l'OMS.

La **dicloxacilline** est le dérivé dichloré de l'oxacilline. Elle est administrée aux doses de 1 g par 24 heures.



Pénicillines du groupe A

Ampicilline. Totapen



L'ampicilline est l' α -aminobenzyl pénicilline. Elle est portée sur la liste de l'OMS.

L'introduction de la fonction amine en alpha entraîne la stabilité à pH acide et un élargissement du spectre d'activité antibactérienne, mais la molécule reste soumise à l'action de la bêtalactamase. C'est pourquoi l'ampicilline est associé au **sulbactam** (*Unacim*).

❑ Activité antimicrobienne

L'ampicilline est active sur les streptocoques A et D, les gonocoques, méningocoques, les leptospires, les *Corynebacterium diptheriae*, sur les germes Gram – (colibacilles, salmonelles, shigelles, proteus, bordetella, hemophilus). Elle est inactive sur les staphylocoques producteurs de pénicillinase, les *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus rettgeri*, etc.

❑ Pharmacocinétique

Après injection IM le pic sanguin est atteint en 1 heure et le produit est encore présent après 6 heures. L'ampicilline est éliminée par voie rénale et biliaire;

on la retrouve dans l'urine et les fécès. Elle traverse la barrière placentaire et passe dans le lait.

L'ampicilline traverse mal la barrière hémato-méningée, mais elle est utilisée dans le traitement des méningites car on la retrouve alors dans le liquide céphalo-rachidien. Les méninges enflammées seraient plus perméables.

Par administration orale, l'ampicilline présente un profil pharmacocinétique légèrement différent.

❑ Posologie

Elle est administrée par voie IM ou *per os* à la dose de 2 g/j en deux prises ; par voie IV on peut atteindre 12 g par 24 heures.

❑ Indications

L'ampicilline est indiquée dans les infections par les germes qui lui sont sensibles, à localisations respiratoires, rénales, uro-génitales, méningées, digestives (typhoïdes) et biliaires et dans les septicémies et endocardites.

❑ Contre-indications

L'ampicilline est contre-indiquée dans l'allergie aux bêta-lactamines, dans les infections par virus de l'herpès.

Son association à l'**allopurinol** (hypo-uricémiant) est contre-indiquée (accidents cutanés, rashes).

❑ Incidents et accidents

L'ampicilline peut entraîner des réactions d'allergie aux pénicillines et aux céphalosporines, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et plus rarement des altérations sanguines ou une néphrite interstitielle aiguë.

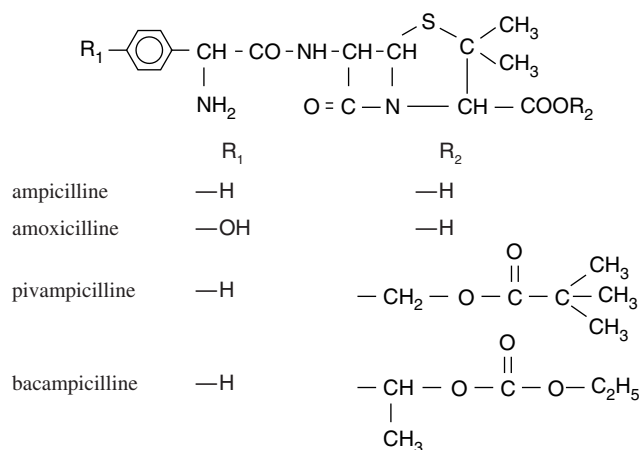
Autres pénicillines du groupe A

Elles dérivent de l'ampicilline. L'**amoxicilline** (*Clamoxyl*) en est le dérivé para-hydroxylé. L'amoxicilline est associée à l'acide clavulanique (*Augmentin*) dans le but de surmonter la résistance provoquée par la bêta-lactamase. L'amoxicilline est sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

La **pivampicilline** (*Proampi*) est le pivaloyloxyméthylester de l'aminobenzylpénicilline.

La **bacampicilline** est l'ester de (éthoxy carbonyloxy) éthyle et de l'aminobenzylpénicilline.

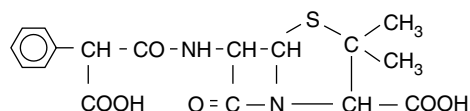
Ces trois pénicillines sont absorbées plus rapidement par voie digestive. Elles sont éliminées par le rein sous forme active. Elles sont administrées à la dose de 1 g par 24 heures en deux administrations orales espacées de 12 heures ou en 1 ou 2 injections intramusculaires. Ces doses sont diminuées en cas d'insuffisance rénale. Les indications et contre-indications sont celles de l'ampicilline.



Les uréidopenicillines sont des amides complexes de l'alphaaminobenzylpénicilline. Ce sont la **mezlocilline** et la **pipéracilline**, laquelle est associée au **tazobactam** : *Tazocilline*. Ces pénicillines sont réservées aux infections sévères à *Pseudomonas*, *Klebsiella* et autres germes gram négatif, en perfusion intraveineuse lente.

Groupe des carboxypénicillines

Carbénicilline



La carbénicilline est l'alpha carboxybenzylpénicilline.

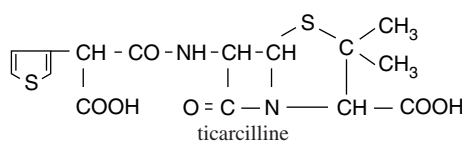
La carbénicilline est active sur les bactéries Gram – : colibacilles, enterobacter, proteus indol +, bacille pyocyane. Elle agit aussi sur les bacilles Gram – anaérobies. L'activité sur le bacille pyocyane n'apparaît qu'à des doses élevées mais qui peuvent être réduites par association avec la gentamicine. Elle est moins active sur les Cocci Gram + que l'ampicilline.

Elle diffuse dans le liquide céphalo-rachidien et dans le tissu osseux.

Elle est administrée par voie IM ou IV, mais non *per os* (elle est sensible à la bêtalactamase). La posologie quotidienne est de 6 à 30 g en trois injections (une toutes les 8 heures). Il faut réduire les doses en cas d'insuffisance rénale et tenir compte de l'apport en sodium.

Elle peut provoquer des réactions allergiques aux bêtalactamines. La perfusion entraîne des phénomènes d'alcalose et d'hypokaliémie. On a observé une augmentation transitoire des transaminases.

La **ticarcilline** (*Ticarpen*) est une carboxypénicilline. Elle présente un cycle thiényl, au lieu d'un cycle phényle dans la formule chimique. Elle est indiquée dans les infections sévères à germes sensibles à la ticarcilline mais résistant à l'ampicilline. Elle est administrée par voie IV à la dose de 15 g par 24 heures en 3 injections espacées de 8 heures. Elle présente les mêmes effets secondaires que la carbénicilline.



La ticarcilline est associée à l'acide clavulanique (*Claventin*) dans le cas des germes résistant par sécrétion spontanée ou acquise de bêtalactamase.

CÉPHALOSPORINES

Les céphalosporines sont classées en trois groupes :

Les céphalosporines de 1^{re} génération dont le type est la céfalotine.

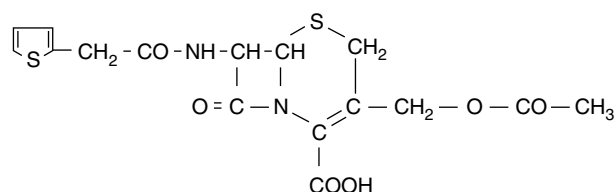
Les céphalosporines de 2^e génération arrivées récemment sur le marché (céfoxitine).

Les céphalosporines de 3^e génération dont la biodisponibilité est améliorée (céfotaxime).

Les premières céphalosporines ont été extraites de divers *Cephalosporium* (champignons microscopiques). Elles ont été ensuite fabriquées par hémisynthèse ou par synthèse totale.

Céphalosporines dites de première génération

Céfalotine



On distingue dans la molécule de céfalotine un cycle bêtalactame associé à un cycle dihydro-thiazinique. Chacun de ces cycles présente une chaîne latérale. La modification de la chaîne latérale du cycle bêtalactame (en 7) influe sur l'activité antibactérienne. La modification de la chaîne latérale du cycle thiazinique (en 3) module la pharmacocinétique.

❑ Activité antibactérienne

La céfalotine est active sur les staphylocoques, y compris les souches productrices de bêtalactamase, sur les streptocoques à l'exclusion des streptocoques du groupe D, sur les pneumocoques, les *Clostridium*, le bacille diphtérique, les salmonelles, les shigelles, *Escherichia coli* et autres bactéries coliformes, klebsielles, gonocoques, méningocoques et *Proteus mirabilis*.

Les espèces résistantes sont les staphylocoques *meti-R*, l'enterobacter, le proteus indol +, le serratia et le bacille pyocyanique (*Pseudomonas*).

❑ Pharmacocinétique

La céfalotine est instable en milieu acide et n'est pas administrée *per os*. Après injection IM, elle passe en 30 minutes dans le sang où elle est liée aux protéines (à 65 %). Elle diffuse dans le foie, le poumon, le rein, la peau; sa diffusion est faible à travers les méninges, dans l'os, dans la prostate. Elle traverse la barrière placentaire. Elle est éliminée dans l'urine sous forme inchangée (60 à 80 %) et sous forme désacétylée, en partie par sécrétion tubulaire.

❑ Posologie

La céfalotine est administrée à la dose de 0,5 g à 1 g toutes les 4 à 6 heures par voie parentérale (IM ou IV). Il faut diminuer les doses chez les insuffisants rénaux.

❑ Indications

La céfalotine est injectée dans les états infectieux dont les germes sont sensibles à cet antibiotique. Elle n'est pas indiquée dans les méningites en raison de son faible passage dans le liquide céphalo-rachidien.

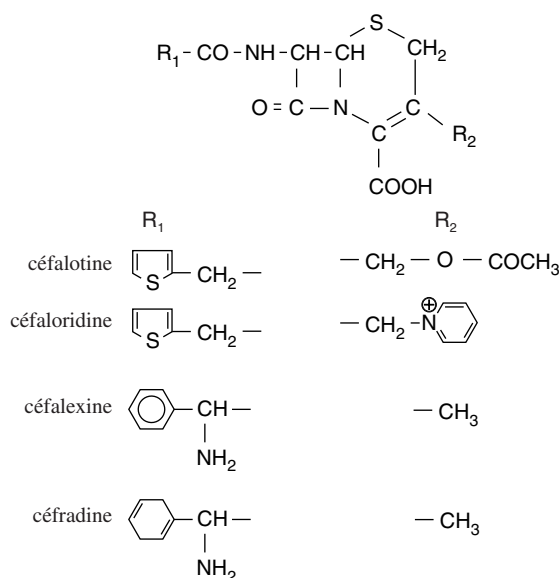
❑ Incidents et accidents

Ce sont les mêmes qu'avec les autres bêtalactamines : manifestations allergiques, choc anaphylactique; altérations hématologiques : éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie; crises convulsives à fortes doses; néphrotoxicité augmentée par l'association aux aminosides; de plus, les céphalosporines potentialisent les anticoagulants oraux (allongement du temps de Quick).

Autres céphalosporines de 1^{re} génération

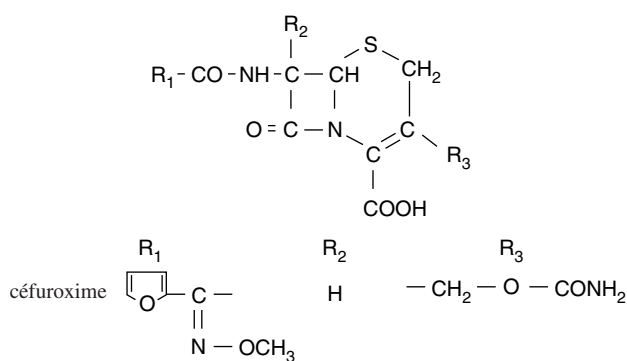
– La **céfalexine** (*Keforal*) présente en 7 un radical aminobenzyle. Elle est donc stable en milieu acide. Elle est administrée *per os* à la dose de 2 g par 24 heures en prises fractionnées. Le **céfadroxil** (*Oracéfal*) dérive de la céfalexine par la présence d'un hydroxyle en para sur le cycle phényle. Il est prescrit *per os* aux mêmes doses que la cefalexine.

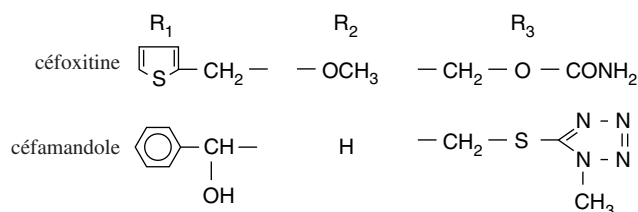
– La **céfradine** (*Zeefra*) qui présente en 7 un radical amino cyclohexadiène est également administrée par voie buccale.

Formule des céphalosporines dites de première génération**Céphalosporines dites de deuxième génération**

Les céfamycines ou céphalosporines de deuxième génération comprennent plusieurs substances.

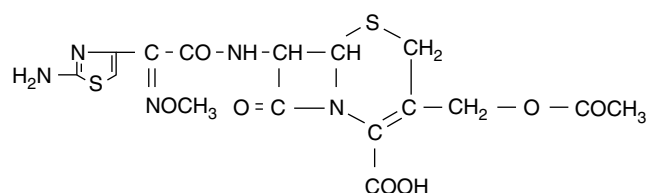
Le **céfamandole**, la **céfoxitine**, la **céfuroxime** (*Zinnat*) ont les mêmes propriétés que les autres céphalosporines, mais leur spectre d'activité antimicrobienne est élargi. Par rapport à la céfotaxime, elles ne sont pas indiquées dans les méningites parce qu'elles diffusent peu ou pas dans le liquide céphalo-rachidien. Il faut observer les mêmes restrictions et mêmes précautions d'emploi qu'avec les autres céphalosporines.





Céphalosporines dites de troisième génération

Céfotaxime. Claforan



La céfotaxime, céphalosporine de 3^e génération, conserve en 3 le radical de la céfalotine, mais en 7 est introduit un reste nouveau : aminothiazolylméthoxyimino-acétamide.

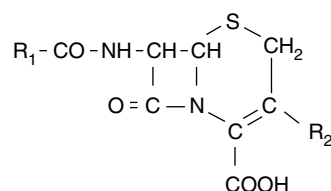
La céfotaxime a un spectre d'activité antibactérienne élargi par rapport aux céphalosporines de première génération. Elle est prescrite dans les septicémies à staphylocoques et à germes Gram – sensibles. La céfotaxime est active sur certaines méningites.

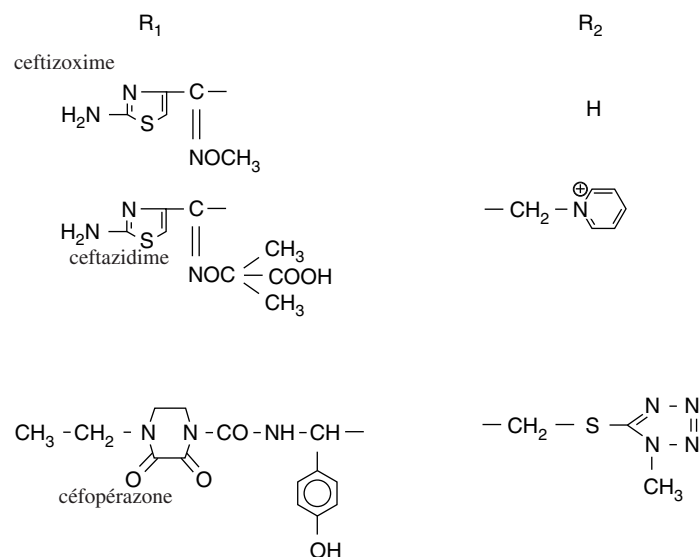
Elle est administrée par voie IM ou IV aux doses de 2 à 4 g par 24 heures. Pour les méningites les doses doivent être accrues pour atteindre 6 g/24 heures.

Elle présente les mêmes effets secondaires et les mêmes inconvénients que les autres céphalosporines.

De nombreuses céphalosporines de 3^e génération sont proposées dans les infections sévères, avec des spectres d'activité antibiotique bien précisés et la possibilité de les administrer en cas de méningites lorsque les études pharmacocinétiques ont démontré le franchissement de la barrière hématoencéphalique.

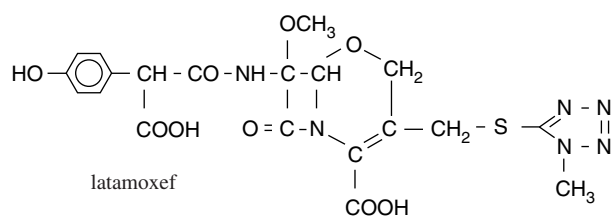
Formules des céphalosporines dites de troisième génération





– La **ceftizoxime**, la **ceftazidime** (*Fortum*) sont indiquées dans les méningites alors que la **céfopérazone** ne l'est pas. Sont exclues de l'indication de ces céphalosporines les méningites à *Listeria monocytogenes*. Deux céphalosporines dérivent de la ceftizoxime par introduction en R_2 d'un radical méthylpyridinium (**cefpirome**, *Cefrom*), ou méthylpyrrolidinium (**céfépime**, *Axepim*), ce qui en fait des zwitterions aux propriétés de diffusion membranaire accrue. Elles résistent aux bêta-lactamases et sont plus actives sur les germes gram positif. Elles sont réservées aux infections nosocomiales. Elles sont parfois classées en céphalosporines de 4^e génération.

– Le **latamoxef** fait partie des céphalosporines de 3^e génération si l'on considère ses propriétés antibiotiques et le fait que, dans le cycle dihydrothiazinique, le soufre est remplacé par un isostère, l'oxygène.

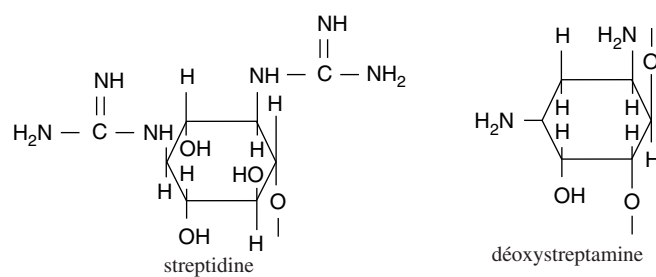


AMINOSIDES

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, constitués d'enchaînements de sucres aminés reliés entre eux par des ponts osidiques. Ils sont fortement ionisés et alcalins ; ils ne sont pas résorbés par le tube digestif.

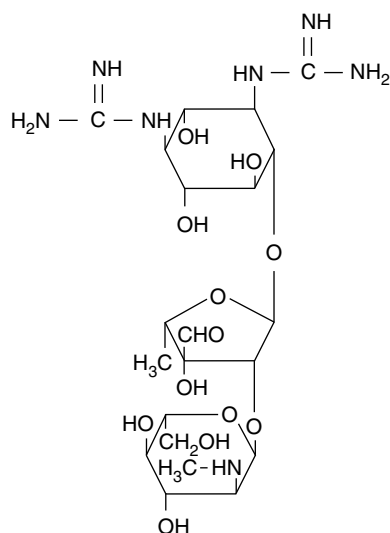
Ils présentent une toxicité élective pour le nerf auditif (huitième paire de nerfs crâniens) et une toxicité rénale.

On distingue les aminosides (ou aminoglycosides ou oligosaccharides) du groupe de la streptidine : streptomycine et dihydrostreptomycine et les aminosides du groupe de la déoxystreptamine : gentamicine, kanamycine, dibékacine, tobramycine, etc.



GROUPE DE LA STREPTIDINE

Streptomycine



La streptomycine a été isolée dès 1944 de *Streptomyces griseus*. C'est un hétéroside avec la streptidine comme aglycone et deux oses, streptose et N-méthylglucosamine. L'hydrogénation catalytique de la fonction aldéhyde du streptose conduit à la dihydrostreptomycine.

La streptomycine et la dihydrostreptomycine sont des bases fortes et ne sont pas résorbées par le tube digestif.

La streptomycine est portée sur la liste de l'OMS.

Activité antimicrobienne

La streptomycine est active :

- sur les germes Gram – : Salmonella, Pasteurella, Shigella, Brucella, Hemophilus, Yersinia ;
- sur le *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch) ;
- sur les tréponèmes et les leptospires.

Sont résistants à la streptomycine les microbes anaérobies, le bacille pyocyanique, les levures, les virus.

Les germes Gram + streptocoques et staphylocoques sont sensibles à l'effet potentialisateur de l'association streptomycine-bêta-lactamines.

Une résistance à la streptomycine apparaît par sélection de mutants. Des enzymes plasmidiques inactivent l'antibiotique.

Pharmacocinétique

La streptomycine absorbée *per os* parcourt le tube digestif sans être résorbée. Elle est rejetée par les fèces.

La streptomycine administrée par voie intramusculaire atteint un pic sanguin en trente minutes. Elle se lie faiblement aux protéines (30 %). Elle passe dans la bile. Elle diffuse dans les poumons, les reins, les muscles. Elle traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait. Elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée.

Posologie

La streptomycine est administrée par voie intramusculaire à la dose de 0,50 à 1,50 g par 24 heures en deux injections espacées de 12 heures. Il faut réduire les doses dans l'insuffisance rénale.

La voie intraveineuse et la voie intrarachidienne sont sinon exclues du moins considérées comme exceptionnelles en s'entourant de précautions.

La voie orale n'est pas utilisée.

Indications

Dans la tuberculose, en polychimiothérapie.

Dans la brucellose, la tularémie, la peste.

Incidents et accidents

En cas de surdosage ou d'emploi prolongé on observe, particulièrement chez les sujets âgés, une atteinte vestibulo cochléaire (destruction des cellules ciliées) qui se manifeste par une hypoacousie. Une surveillance du fonctionnement auditif est conseillée.

Dans les mêmes situations (surdosage, emploi prolongé ou itératif, sujets âgés), on observe une atteinte des fonctions rénales : nécrose tubulaire aiguë suivie d'une réduction de la filtration glomérulaire. Ces altérations sont réversibles. Elles se manifestent par de l'albuminurie, des cylindruries, de l'oligurie.

La streptomycine, comme les autres aminosides, inhibe la libération d'acétylcholine des vésicules synaptiques préjonctionnelles de la plaque motrice. Il s'ensuit un blocage neuromusculaire (observé après injection de streptomycine par voie intrapéritonéale) facilité par les anesthésiques généraux : arrêt respiratoire en fin d'intervention chirurgicale.

Contre-indications

Il faut éviter de donner de la streptomycine aux patients présentant une déficience auditive, aux insuffisants rénaux, dans la myasthénie et aux sujets allergiques aux aminosides.

Interactions médicamenteuses

La streptomycine peut être associée, en polychimiothérapie à d'autres antituberculeux.

Elle peut être associée aux bêtalactamines pour le traitement d'infections streptococciques et staphylococciques.

Elle ne doit pas être associée aux diurétiques comme le furosémide ou l'acide étacrynique, ni aux curarisants et myorelaxants (blocage neuromusculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie respiratoire), ni aux anesthésiques généraux.

GROUPE DE LA DÉOXYSTREPTAMINE

Gentamicine. *Gentalline*

La gentamicine est un mélange de trois pseudo-oligosaccharides alcalins obtenus à partir de cultures de *Micromonospora purpurea*, contenant dans leur formule deux sucres et la déoxystreptamine, aglycone, en position centrale. C'est l'aminoside le plus utilisé dans les infections à bacilles Gram négatif. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Activité antibactérienne

La gentamicine possède un spectre antimicrobien élargi. Elle est active :

- sur les bacilles Gram – : *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* indol négatif et positif, *Pseudomonas* et *Serratia* ;
- sur les Cocci Gram + : staphylocoques. Sont résistants, les streptocoques, le bacille tuberculeux et le tréponème, ainsi que les germes anaérobies.

La résistance à la gentamicine est apparue progressivement. Elle est d'origine extra-chromosomique transférable (plasmidique).

Pharmacocinétique

La gentamicine ne traverse pas la muqueuse digestive. Injectée par voie IM, le pic sanguin est atteint en 30 minutes à une heure, sans liaison aux protéines plasmatiques (0 à 3 %). La diffusion dans les tissus est bonne : os, plèvre, péricarde, poumon. La gentamicine ne pénètre pas dans la prostate, ne traverse pas la barrière hémato-méningée. Elle n'est pas excrétée dans le lait.

Elle est éliminée par voie urinaire, inchangée. L'élimination biliaire est faible.

Posologie

La gentamicine est administrée à la dose de 0,16 g/j en injection intramusculaire. Il faut réduire les doses en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la créatininémie.

On peut utiliser la voie intraveineuse en perfusion discontinue. L'injection intrathécale est possible en plus de la voie IM

La gentamicine est utilisée par la voie locale en collyre, en pommade.

Indications

La gentamicine est utilisée seule dans les infections urinaires, en association avec les bêta-lactamines dans les infections graves (septicémies, endocardites, pleurésies purulentes, péritonites). D'autres antibiotiques peuvent lui être associés : polymyxines, acide nalidixique.

Incidents et accidents

Comme les autres aminosides, la gentamicine peut entraîner une atteinte de l'appareil vestibulocochléaire, une altération rénale ou provoquer un blocage neuromusculaire. Elle peut entraîner des réactions allergiques mineures chez les sujets sensibilisés.

Contre-indications

En cas d'allergie aux aminosides ou de myasthénie.

Associations médicamenteuses

La gentamicine est associée aux céphalosporines dans le traitement d'urgence du choc infectieux. Elle est associée aux pénicillines.

Il ne faut pas associer la gentamicine aux diurétiques, ni aux anesthésiques généraux, curarisants et myorelaxants.

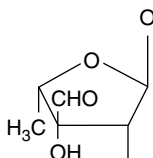
Autres aminosides du groupe de la déoxystreptamine

- La **kanamycine** a des indications proches de celles de la streptomycine (infections à germes Gram – : *Salmonella*, *Shigella*, *Mycobacterium tuberculosis*) mais elle n’agit pas sur le tréponème. Elle est utilisée par voie IM ou IV lente et *per os* (comme la dihydrostreptomycine). Elle présente les mêmes dangers et limitations que les autres aminosides.
- L’**amikacine** dérive de la kanamycine. Certains germes microbiens résistants aux autres aminosides peuvent être sensibles à l’amikacine. Elle est inscrite sur la liste de l’OMS.
- La **tobramycine** (*Nebcine*) a un spectre d’activité et une pharmacocinétique très proches de la gentamicine. Elle est active sur des germes résistants à la gentamicine, notamment certains bacilles pyocyaniques.
- La **sisomicine**, la **dibékacine**, la **netilmicine** sont des aminosides récents actifs sur des germes par ailleurs devenus résistants à d’autres aminosides.

CHLORAMPHÉNICOL ET THIAMPHÉNICOL

Chloramphénicol et thiamphénicol appartiennent au groupe des antibiotiques phénicolés à large spectre d'action, actifs dans la fièvre typhoïde, les rickettsioses et certaines méningites (à *Hemophilus influenzae*). Ce sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils peuvent entraîner des pancytopénies. Le chloramphénicol peut provoquer à retardement une aplasie médullaire souvent mortelle.

CHLORAMPHÉNICOL



Le chloramphénicol, *p. nitrophényl-dichloroacétamidopropane-diol*, d'abord isolé de *Streptomyces venezuelae*, est produit par synthèse.

Le chloramphénicol est porté sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Activité antimicrobienne

C'est un antibiotique à large spectre. Il est actif :

- sur les Cocci Gram + : streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, sur les Cocci Gram – : méningocoques, gonocoques ;
- sur les bacilles Gram + aérobies : bacille diphtérique, listeria, sur les bacilles gram + anaérobies : *Clostridium* ;
- sur les bacilles Gram – : *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Hemophilus* ;
- sur les leptospires, les rickettsia, les chlamydiae.

Résistent au chloramphénicol le *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique), le *Mycobacterium tuberculosis*, le tréponème et certains *Proteus*.

Une résistance au chloramphénicol peut s'installer (résistance extrachromosomique) par synthèse d'une enzyme, une acétyltransférase, acétylant la molécule d'antibiotique.

Pharmacocinétique

Après absorption orale, le pic sanguin est obtenu en deux heures. Le chloramphénicol est lié aux protéines plasmatiques (60 %). Il diffuse très bien dans

368 Chloramphénicol et thiamphénicol

tous les tissus. Il traverse la barrière hémato-méningée et se concentre dans le liquide céphalo-rachidien, à une teneur moitié moindre de la concentration sanguine (en cas d'inflammation des méninges).

Il traverse la barrière placentaire.

Il est éliminé par l'urine dans la proportion de 80 % de la dose ingérée sous formes active (5 %) et inactive. Il passe dans la bile. Il a une demi-vie d'environ 3 heures.

Posologie

Le chloramphénicol est administré *per os* aux doses de 2 à 3 g par 24 heures en 2 ou 4 prises, sans dépasser 3 semaines de traitement.

Le chloramphénicol peut être utilisé par voie parentérale en injections locales, sous forme de suspension, dans des cavités infectées (plèvre, péritoine, articulations).

Il est présent dans des collyres et des pommades ophtalmiques.

Indications

Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, méningites à *Hemophilus*, dans les manifestations osseuses des brucelloses, dans les rickettsioses.

Incidents et accidents

À forte dose le chloramphénicol provoque une anémie sévère (érythroblastopénie) ou une granulopénie ou une thrombopénie. Ces accidents sont réversibles mais exigent l'arrêt du traitement.

À retardement peut survenir une aplasie médullaire avec pancytopenie mortelle dans 50 % des cas, mais rare (un cas pour 20 000 à 40 000 malades traités). L'usage répété du chloramphénicol (collyre) antérieurement au traitement par voie générale, une atteinte hépatique sont des facteurs favorisants.

Un état de choc endotoxinique peut survenir dans le traitement de la typhoïde, de la brucellose, de la syphilis par suite de lyse microbienne brutale en présence de doses de chloramphénicol trop élevées.

Une toxicité néonatale, dite syndrome gris, a été observée chez le nouveau-né, par déficience de la glycucoconjugaison due à une immaturité du foie et de l'élimination rénale par immaturité du rein ;

Des accidents de sensibilité cutanée, d'irritation digestive avec nausées, vomissements et diarrhées ont été signalés.

Il faut donc surveiller la formule sanguine par un hémogramme hebdomadaire pendant et après le traitement.

Contre-indications

Le chloramphénicol est contre-indiqué chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 6 mois, chez les femmes enceintes, chez les sujets présentant des allergies aux antibiotiques phénicolés.

Il doit être évité en traitement banal et réservé aux affections sévères.

Interactions médicamenteuses

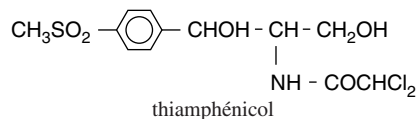
Le chloramphénicol potentialise les anticoagulants oraux, antivitamines K, en inhibant leur métabolisme par les enzymes microsomales hépatiques et la production de vitamine K par les bactéries intestinales. Une surveillance de l'hémostase des patients traités doit être effectuée. Par action sur les enzymes microsomales, le chloramphénicol potentialise les antidiabétiques oraux sulfamidés ainsi que la phénytoïne.

Il ne faut pas associer le chloramphénicol aux antibiotiques bactéricides comme les pénicillines et les aminosides.

THIAMPHÉNICOL

Le **thiamphénicol** (*Thiophénicol*) diffère du chloramphénicol par la substitution du radical nitré par un radical méthyle sulfonyle. L'activité antibactérienne est identique à celle du chloramphénicol, la diffusion dans l'organisme est proche; mais le thiamphénicol ne subit aucune transformation métabolique. Il présente les mêmes indications et contre-indications, les mêmes incidents et accidents que le chloramphénicol. Il est indiqué dans les bronchopneumopathies à germes multirésistants.

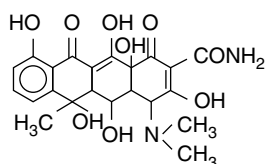
Cependant il semble avoir une moindre toxicité.



38 | CYCLINES

Les cyclines ou tétracyclines sont des naphtacènes-carboxamides qui ont été largement utilisés depuis leur découverte en 1948 pour leurs propriétés antibiotiques bactériostatiques à large spectre d'action.

OXYTÉTACYCLINE. *TERRAMYCINE*



L'oxytétracycline est produite par la croissance de *Streptomyces rimosus*. Elle donne des solutions jaunes fortement fluorescentes. C'est une substance liposoluble amphotère, utilisée sous forme de chlorhydrate.

Activité antimicrobienne

La terramycine est active :

- sur les coques Gram + sauf en cas de résistance acquise (10 à 40 % des souches) : streptocoques, staphylocoques, pneumocoques ;
- sur les coques Gram – : gonocoque, méningocoque ;
- sur les bacilles Gram + aérobies : *Listeria*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium acnes* ;
- sur les bacilles Gram + anaérobies : *Clostridium* ;
- sur les bacilles Gram – : *Pasteurella*, *Brucella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella* ;
- sur le vibron cholérique ;
- sur les leptospires et les tréponèmes ;
- sur les rickettsies ;
- sur les mycoplasmes, les *Chlamydiae*.

Résistent à la terramycine les streptocoques D, les *serratia*, les *proteus*, le bacille pyocyanique, le bacille tuberculeux.

Il existe une résistance croisée aux diverses tétracyclines sauf pour les plus récentes (doxycycline, minocycline). La résistance acquise est de type plasmidique.

Pharmacocinétique

L'oxytétracycline peut être administrée *per os*, par voie intramusculaire profonde ou intraveineuse; elle est incomplètement résorbée par le tube digestif (60 %) et le pic sanguin est atteint en 3 à 4 heures après l'administration orale et en 30 minutes après injection IV. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. L'oxytétracycline forme avec les métaux (calcium, fer, magnésium, aluminium) des complexes qui ne sont pas résorbés par le tube digestif. La caséine et les produits du lait retardent la résorption digestive de l'antibiotique.

La diffusion de l'oxytétracycline dans les tissus est bonne. Elle pénètre dans le liquide céphalo-rachidien, traverse la barrière placentaire. Elle se concentre dans le foie, les cellules du système réticulo-endothélial, l'os, les dents en formation et les jeunes dents. Elle passe dans le lait.

Elle est peu ou pas métabolisée.

L'excrétion de l'oxytétracycline se fait par voie biliaire et digestive après un cycle entéro-hépatique et par voie rénale (filtration glomérulaire).

La voie biliaire prédomine lors de l'administration orale, la voie rénale est prépondérante après administration intraveineuse.

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale l'excrétion est retardée ou non en fonction de la voie d'administration.

Posologie

L'oxytétracycline est administrée par voie IM à la dose de 0,25 à 0,50 g en une injection par 24 heures.

L'oxytétracycline est également administrée en aérosol, en collyre, en pommade ophtalmique, en pommade dermique, en suppositoires.

Indications

L'oxytétracycline a de nombreuses indications dans les états infectieux, comme thérapeutique de substitution en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

Elle est particulièrement utile dans les rickettsioses, dans les brucelloses, les infections biliaires, les infections rhino-pharyngées et pulmonaires, les infections à *Chlamydiae* et mycoplasmes.

Incidents et accidents

L'oxytétracycline est irritante pour la muqueuse digestive (nausées, vomissements, diarrhées). Elle peut entraîner une surinfection intestinale par staphylocoques ou une colite pseudomembraneuse par *Clostridium*. Elle peut favoriser le développement de *Candida albicans* (muguet).

Chez les enfants de moins de huit ans et chez les enfants nés de mères traitées par l'oxytétracycline, on a constaté une coloration jaune des dents (dyschromie dentaire). Cette coloration jaune passe progressivement au brun.

372 Cyclines

À forte dose l'oxytétracycline est hépatotoxique : elle entraîne une dégénérescence graisseuse du foie. On a également signalé des pyélonéphrites. Ces deux types d'accidents sont rares.

L'oxytétracycline peut entraîner une photosensibilisation de la peau avec rash et urticaire et parfois des dermites.

L'injection intraveineuse peut déterminer des thrombophlébites.

Des altérations sanguines (leucocytose, purpura thrombopénique) sont apparues au cours des traitements prolongés.

Contre-indications

L'allergie aux tétracyclines est une contre-indication. L'oxytétracycline doit être évitée chez les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les enfants âgés de moins de huit ans, chez les insuffisants hépatiques.

L'utilisation de formes galéniques périmées est exclue. Celles-ci contiennent des produits de dégradation néphrotoxiques.

Associations médicamenteuses

L'oxytétracycline diminue la quantité de vitamine K formée par les germes intestinaux. Elle potentialise les anticoagulants oraux antivitamine K.

Les diurétiques comme l'oxytétracycline élèvent l'urée urinaire. Il faut éviter de les associer chez les insuffisants rénaux.

Il est recommandé de séparer l'administration de médicaments contenant des métaux de l'administration d'oxytétracycline par un intervalle de trois heures.

AUTRES TÉTRACYCLINES

Ont été largement utilisées la **tétracycline**, la **chlortétracycline** et à un moindre degré la **déméclocycline**, la **métacycline**, la **rolitétracycline**. La tétracycline est sur la liste de l'OMS.

Deux cyclines récentes sont proposées :

- la **doxycycline** (*Vibramycine*);
- la **minocycline** (*Mynocine*).

La **doxycycline** est mieux résorbée par le tube digestif, mieux supportée. Elle ne serait ni hépatotoxique, ni néphrotoxique. Elle est prescrite à la dose de 0,2 g *per os* en 1 prise pour 24 heures et une injection intraveineuse lente à la dose de 0,1 à 0,2 g par 24 heures en 1 administration. Elle figure sur la liste de l'OMS.

La **minocycline** est administrée à la dose de 0,2 g *per os* par 24 heures en deux prises.

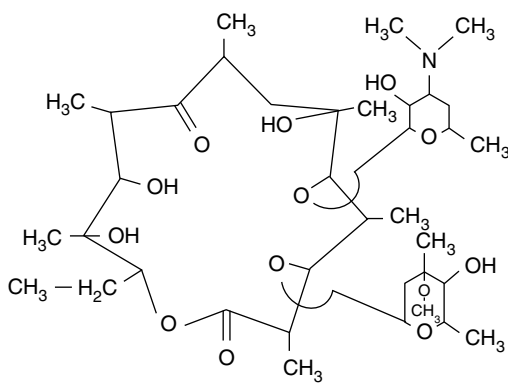
Formules des cyclines

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
tétracycline	H	CH ₃	OH	H	H
oxytétracycline	H	CH ₃	OH	OH	H
chlortétracycline	Cl	CH ₃	OH	H	H
doxycycline	H	CH ₃	H	OH	H
minocycline	— N(CH ₃) ₂	H	H	H	H
rolitétracycline	H	CH ₃	OH	H	— CH ₂ — N(CH ₃) ₂

MACROLIDES

Les macrolides sont des antibiotiques basiques formés d'un noyau lactonique comportant une chaîne de 12 à 19 atomes de carbone liés à des amino-sucres par des ponts osidiques. Ils sont soit bactériostatiques, soit bactéricides sur les germes qui leur sont sensibles. Ils sont inactifs par les acides et présentés sous des formes orales à enrobage acido-résistant.

ÉRYTHROMYCINE. ÉRYTHROCINE



L'Érythromycine est produite par une souche de *Streptomyces erythreus*. Elle est portée sur la liste de l'OMS. On utilise des esters de l'acide propionique (*Propiocrine*), de l'acide éthylsuccinique (*Abboticine*, *Erythrocline*). On utilise également l'ester propionique et le laurylsulfate de l'ester propionique sous le nom de estolate.

Activité antimicrobienne

L'érythromycine est active :

- sur les coques Gram + : staphylocoques résistant à la pénicilline, streptocoques du groupe A, pneumocoques, entérocoques ;
- sur les coques Gram – : méningocoques, gonocoques ;
- sur les bacilles Gram + : *B. diphtheriae*, *Listeria* ;
- sur les bacilles Gram – : *Pasteurella*, *Brucella*, *Hemophilus influenzae* ;
- sur les spirochètes, rickettsies ;
- sur *Mycoplasma pneumoniae* ;
- sur *Legionella pneumophila* (maladie des légionnaires).

Sont résistants le bacille tuberculeux, le bacille pyocyanique, les entérobactéries, les champignons, les virus.

Des résistances acquises apparaissent chez les staphylocoques (résistance extra-chromosomique, plasmidique), chez les *Clostridium*, chez les Streptocoques. La résistance par mutation chromosomique a été également constatée.

Pharmacocinétique

L'érythromycine est administrée avant les repas *per os* dans des formes galéniques acido-résistantes qui se délitent dans la partie supérieure de l'intestin. Le pic sanguin est atteint en une heure. La liaison aux protéines sériques est inférieure à 20 %. Les esters sont hydrolysés soit dans l'intestin (stéarate) soit après passage dans le sang.

L'érythromycine diffuse bien dans les tissus (foie, poumons, prostate). Les concentrations tissulaires sont supérieures aux concentrations sanguines. On la retrouve dans les sécrétions bronchiques, le liquide prostatique.

Elle est éliminée sous forme active par la bile principalement. L'élimination urinaire est faible.

L'érythromycine traverse la barrière placentaire et se concentre dans le lait. Elle traverse mal la barrière hémoméningée.

Posologie

Administrée *per os*, l'érythromycine est indiquée aux doses de 2 à 3 g par 24 heures en quatre prises.

Elle est également présentée sous forme de pommade dermique à 1 %.

La voie IV en perfusion est indiquée dans les infections graves ou aiguës : 2 g par 24 heures et jusqu'à 4 g.

Indications

Dans les infections en oto-rhino-laryngologie, dans les infections broncho-pulmonaires, dans les infections dentaires et péri-dentaires, dans les infections de la peau et enfin les infections de l'appareil urogénital (urétrites, prostatites). Dans le traitement des infections urinaires il faut alcaliniser les urines.

Incidents et accidents

On a rapporté des troubles digestifs (nausées, diarrhées) et de rares réactions allergiques (éruption cutanée, hépatite cholestatique).

Associations et interactions médicamenteuses

L'érythromycine présente un effet synergique en association avec les aminosides et un effet antagoniste avec les bêta-lactamines et les antibiotiques bactériostatiques. L'association érythromycine et tétracycline est synergique

sur les staphylocoques et les streptocoques A, les *Hemophilus influenzae*, les *Neisseria gonorrhoeae*, les *Chlamydiae* et les mycoplasmes.

Par inhibition des enzymes d'inactivation, l'érythromycine accroît les taux sériques de théophylline en cas de thérapeutique associée d'où des risques de convulsions. Elle entraîne des ischémies en association avec les alcaloïdes de l'ergot (tartrate d'ergotamine et dihydroergotamine) : danger de gangrène.

L'érythromycine majore les troubles de la conduction cardiaque (torsades de pointe) lorsqu'elle est associée à la quinine, l'astémizole, le cisapride, etc.

Contre-indications

Les hypersensibilités à l'érythromycine et le traitement aux alcaloïdes de l'ergot de seigle excluent son emploi.

AUTRES MACROLIDES

– La **spiramycine** (*Rovamycine*) a le même spectre bactérien que les autres macrolides, mais elle agit par bactériostase. Elle est administrée aux doses orales de 2 à 3 g/j, dans les infections ORL et stomatologiques, dans la toxoplasmose et en prévention de la méningite cérébro-spinale chez les sujets en contact. Elle ne provoque pas d'altération des fonctions hépatiques, ni d'interférence avec le métabolisme d'autres médicaments.

– La **midécamycine** (*Mosil*) présente les mêmes activités antibactériennes que la spiramycine, les mêmes indications aux doses de 0,8 à 1,6 g/j. Elle n'induit pas de résistance aux macrolides chez les staphylocoques.

– La **joramycine** (*Josacine*) possède la même activité que l'érythromycine. Elle est administrée pour les mêmes indications à la dose de 2 g/24 heures en deux prises orales. On a signalé un syndrome d'ischémie en association avec le tartrate d'ergotamine. Son introduction récente permet son emploi sur des germes résistants à d'autres antibiotiques : bêta-lactamines, aminosides, tétracyclines, phénicolés.

La 6-O méthyl-érythromycine ou **clarithromycine**, *Zeclar*, est réservée au traitement de l'infection par *Mycobacterium avium* chez les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La clarithromycine est associée à l'amoxicilline et à l'oméprazole dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori* (germe gram négatif) des ulcères gastro-duodénaux.

– L'**azithromycine**, *Zithromax*, appartient à une famille de macrolides proche de l'érythromycine (azalides). Elle est indiquée dans les infections ORL, les bronchites aiguës et surinfectées, les urétrites à *Chlamydia trachomatis*. Les doses usuelles vont de 0,5 à 1 g/j *per os*. On l'a proposée à plus haute dose dans l'encéphalite à toxoplasmes des sidéens.

– La **roxithromycine**, *Rulid*, est une érythromycine modifiée par hémisynthèse, indiquée dans les infections ORL, bronchopulmonaires, cutanées à la dose de 0,3 g/j *per os*. Les mêmes précautions d'emploi qu'avec l'érythromycine sont à conseiller.

ANTIBIOTIQUES À ACTIVITÉ APPARENTÉE

– La **lincomycine** (*Lincocine*) et son dérivé d'hémisynthèse (chlorodeoxy) la **clindamycine** (*Dalacine*) sont des pyrrolidine carboxamido-galactosides. Leur activité antimicrobienne correspond à celle des macrolides. Elles sont particulièrement actives sur les staphylocoques dorés y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase, sur les staphylocoques résistant à l'érythromycine. La clindamycine est plus active que la lincomycine. Elle agit sur les bacilles Gram – anaérobies comme le *Bacteroides fragilis* (en association avec le métronidazole). La clindamycine est administrée *per os*, par voie IM ou IV lente, aux doses de 0,6 à 2,4 g par 24 heures.

Ont été signalés des nausées et vomissements, des leucopénies, des réactions cutanées et allergiques.

– La **pristinamycine** (*Pyostacine*) et la **virginiamycine** appartiennent au groupe des *synergistines*, proche des macrolides (lactones macrocycliques et lactones cyclopeptidiques). L'activité antimicrobienne est voisine de celle des macrolides. Chaque antibiotique est constitué d'une fraction A et d'une fraction B. Chaque fraction est bactériostatique. L'association des fractions A et B rend l'antibiotique bactéricide. Ces antibiotiques sont administrés *per os* à la dose de 2 à 3 ou 4 g par 24 heures dans les infections à staphylocoques, à streptocoques, à pneumocoques et à bacilles Gram +. La virginiamycine est également utilisée par voie locale (collyres, pommades dermiques, seule ou en association avec d'autres antibiotiques).

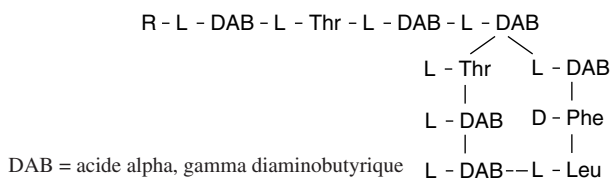
Les antibiotiques polypeptidiques sont constitués d'enchaînements d'acides aminés. Ils sont produits par des bactéries du genre *Bacillus* ou par d'autres espèces du genre *Streptomyces*. Dans leur structure ils présentent des acides aminés de la série D, des acides aminés en grande proportion, des acides aminés à structure inhabituelle.

On distingue les polypeptides cycliques à usage parentéral ou local et les polypeptides à usage strictement local.

POLYPEPTIDES À USAGE PARENTÉRAL OU LOCAL

Polymyxine B

La polymyxine B est un polypeptide de poids moléculaire voisin de 1 000, constitué d'une unité de base composée de dix acides aminés dont sept forment un cycle :



La polymyxine B et les autres polymyxines sont des détergents cationiques bactéricides. On utilise le sulfate.

Activité antibactérienne

La polymyxine B est active sur les bacilles Gram – : *Aerobacter*, *Escherichia*, *Hemophilus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Les *Brucella* sont peu sensibles, les *Proteus* sont résistants.

Pharmacocinétique

La polymyxine B n'est pas résorbée par voie digestive. Le pic sanguin est atteint deux heures après l'injection intramusculaire, La diffusion tissulaire ou humorale est faible ou nulle. L'excrétion urinaire est lente.

Posologie

Les voies orale et parentérale ont été abandonnées. La polymyxine B, associée à d'autres antibiotiques et à des glucocorticoïdes est administrée par voie locale, en collyres, gouttes auriculaires, gouttes nasales, pommades et tulle, capsules vaginales. Les doses sont comprises entre 300 000 et 1 000 000 d'unités internationales pour 100 g d'excipient (1 000 000 d'U de polymyxine B = 119 mg).

Indications

La polymyxine B est donnée dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) et à germes Gram – sensibles.

Incidents et accidents

L'administration intramusculaire est douloureuse. La polymyxine B peut donner des nausées et vomissements, des réactions allergiques et, à forte dose, des accidents neurotoxiques ou néphrotoxiques.

Les accidents neurotoxiques se manifestent par de la diplopie, une ptose, une fatigue généralisée, une difficulté d'élocution, de l'ataxie, des paresthésies des extrémités des membres.

Les accidents néphrotoxiques sont signalés par de l'albuminurie, de la cylindrurie et, si le traitement n'est pas arrêté, par de l'urémie et de l'oligurie (tubulonéphrite interstitielle).

Une irritation méningée peut se manifester après injection intrarachidienne.

Associations et interactions médicamenteuses

La polymyxine B neutralise les endotoxines bactériennes.

La polymyxine B risque de potentialiser les curarisants (risque de paralysie respiratoire).

Il faut éviter les associations avec des antibiotiques neurotoxiques (streptomycine, gentamicine, kanamycine,...).

Contre-indications

La polymyxine est contre-indiquée chez les sujets sensibilisés aux polypeptides cycliques, chez les myasthéniques et en cas d'insuffisance rénale sévère.

La **colistine** (*Colimycine*) est la polymyxine E. Elle est plus active que la polymyxine B sur les mêmes germes. Elle est prescrite aux doses de 2 à 3 millions d'unités *per os*, aux doses de 50 000 unités/kg/j en deux ou trois injections IM ou IV. Elle peut être administrée localement sur des ulcères ou des dermites mais elle provoque un eczéma allergique. La colistine présente les mêmes incidents et accidents que la polymyxine B (neurotoxicité, néphrotoxicité) et les mêmes indications et contre-indications (myasthénie). La colistine est associée à la pénicilline. La mēpacrine (200 mg/24 h) semble potentialiser la colistine dans les infections de l'arbre urinaire.

POLYPEPTIDES À USAGE LOCAL

Ce sont la bacitracine, la tyrothricine et la gramicidine, trop toxiques pour être administrées par voie parentérale.

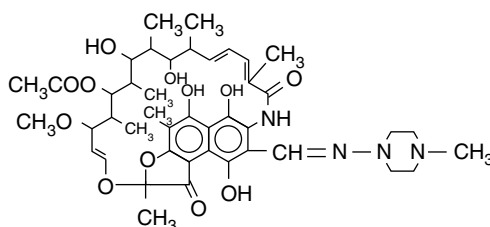
– La **bacitracine** est active sur les Cocci Gram + staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, sur les bacilles Gram + aérobies et anaérobies (*Corynebacterium* et *Clostridium*). Elle est appliquée en collyre ou en pommade dermique (500 unités par ml ou par gramme) et en pastilles à laisser fondre sous la langue (200 unités par pastille). Elle est rarement allergisante. Elle est retenue par l’OMS.

– La **tyrothricine** est active sur les mêmes germes. C’est un mélange de deux polypeptides, la tyrocidine, peu active, et la **gramicidine**. La tyrothricine est utilisée en pommades, en pastilles, en solutions concentrées pour bains de bouche (*Solutricine*).

GLYCOPEPTIDES

La **vancomycine** et la **teïcoplanine** sont des antibiotiques bactéricides, glycopeptidiques, amphotères, actifs sur les germes gram positif. La vancomycine, *Vancocine*, est extraite de *Streptomyces orientalis*. Par voie intraveineuse, elle est administrée dans les infections à staphylocoques multi-résistants, éventuellement en association avec la rifampicine et les aminosides. Comme elle ne traverse pas la barrière digestive, elle est utilisée par voie orale dans les colites infectieuses. Elle est éliminée sans biotransformation par le rein. La demi-vie plasmatique est de 8 heures. Elle est ototoxique et néphrotoxique. Elle est histaminolibératrice.

RIFAMPICINE, RIFADINE, RIMACTAN



La rifampicine est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

La rifampicine est active sur les bactéries Gram + et sur de nombreux organismes Gram - : *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*. Elle est très active sur *Staphylococcus aureus*.

La rifampicine inhibe l'ARN polymérase. Elle présente par ce mécanisme une certaine action sur le virus du zona.

Le taux de résistance spontanée du bacille tuberculeux à la rifampicine est faible. La résistance acquise par mutation chromosomique survient en plusieurs mois.

L'association isoniazide-rifampicine permet d'éviter l'apparition d'une résistance.

La rifampicine est bien résorbée par le tube digestif à jeun. Le pic sanguin est atteint entre la 2^e et la 4^e heure. La liaison aux protéines plasmatiques est de 75 %.

382 Rifamycines

La diffusion est excellente dans les tissus et organes (poumons, foie, rein) mais faible dans l'os. La rifampicine traverse mal la barrière hémato-méningée; néanmoins sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est suffisante. Elle passe dans le lait.

Elle est concentrée par la bile et entre en compétition avec la bilirubine. Elle suit un cycle entéro-hépatique.

Elle est désacétylée en un métabolite actif par les microsomes hépatiques dont elle induit l'activité enzymatique.

Elle est éliminée par les matières fécales et l'urine qu'elle colore en rouge-orangé.

Posologie

La rifampicine est administrée dans la tuberculose, *per os*, en une prise de 0,6 g par 24 heures en dehors des repas (10 h du matin); le traitement, bien codifié est prolongé plusieurs mois, en association avec l'isoniazide, l'éthambutol ou la streptomycine et parfois avec, en plus, le pyrazinamide. La voie intraveineuse est également prescrite à la même dose en perfusion.

La rifampicine peut être employée dans les infections graves à germes Gram + ou Gram – sensibles, en association avec un autre antibiotique actif pour éviter l'apparition de résistance, à des doses de 1,2 à 1,8 g/24 heures en une prise.

Indications

Tuberculose et infections à germes sensibles (staphylocoques).

Traitement préventif de la méningite à méningocoques.

Incidents et accidents

On observe des troubles digestifs, des manifestations allergiques cutanées, des leucopénies, des thrombopénies. À la reprise d'un traitement les réactions allergiques sont plus accentuées (frissons, vomissements, et parfois néphrite anurique aiguë).

L'hépatotoxicité signalée pour l'association rifampicine-isoniazide se manifeste par un ictère précédé de nausées, vomissements, diarrhées. Elle serait le fait de l'isoniazide. Il faut arrêter le traitement à l'isoniazide et réduire la dose de rifampicine.

Contre-indications

L'hypersensibilité aux rifamycines, les porphyries contre-indiquent la rifampicine. L'insuffisance hépatique conduit à ne retenir que la rifampicine seule. L'association isoniazide-rifampicine doit être évitée en cas d'anesthésie générale pour intervention chirurgicale.

Associations et interactions médicamenteuses

La rifampicine est associée, en polychimiothérapie antituberculeuse, à l'isoniazide, à la streptomycine ou à l'éthambutol, au pyrazinamide. Après deux mois de polychimiothérapie à 3 ou 4 antibiotiques, seule l'association rifampicine-isoniazide est poursuivie pendant 9 mois. Des présentations par voie orale de trithérapie, rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, *Rifater*, et de bithérapie, rifampicine, isoniazide, *Rifinah*, sont disponibles.

Dans les traitements des infections aux germes Gram + et Gram –, la rifampicine est associée à une bêtalactamine.

Les inducteurs enzymatiques (barbituriques, tranquillisants) accélèrent la désacétylation de la rifampicine. Celle-ci est elle-même un inducteur enzymatique : elle accélère la biotransformation des stéroïdes, contraceptifs oraux, corticostéroïdes anti-inflammatoires, des sulfamides hypoglycémisants, des anticoagulants antivitamine K, de la méthadone.

Les demi-vies dans le sang de médicaments associés sont abrégées : doxycycline, dapsonne ; théophylline ; hexobarbital, diazépam, etc.

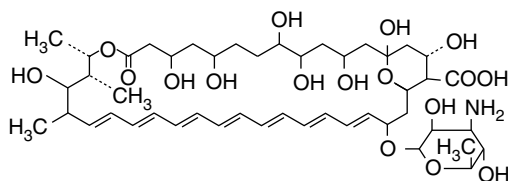
Le PAS associé à la rifampicine diminue les taux sériques de cette dernière. Le probénécide, au contraire, augmente ceux-ci.

RIFAMYCINE SV

La **rifamycine SV** dérive de la rifamycine B. Son spectre d'activité antibactérienne est moins étendu que celui de la rifampicine. Elle ne passe pas dans le lait. La rifamycine peut être administrée en applications locales dans un site opératoire, un foyer infectieux (0,5 g) et en ORL, stomatologie, en instillations vésicales. La rifamycine SV diminue l'activité des anticoagulants oraux, antivitamines K. Dérivant de la rifamycine S, la **rifabutine**, *Ansaticpine*, est indiquée dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez le sidéen, à la dose orale journalière de 300 mg, et dans le traitement des infections à *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine.

Les antibiotiques antifongiques agissent sur les champignons inférieurs soit après administration générale à l'hôte, soit après application locale. Comme on a distingué une activité bactériostatique et une activité bactéricide, on différencie, pour les antibiotiques antifongiques, une activité fongistatique et une activité fongicide souvent fonction de la dose.

AMPHOTÉRICINE B. FUNGIZONE



L'amphotéricine B est produite à côté de l'amphotéricine A par *Streptomyces nodosus*. C'est un antibiotique polyénique, à sept doubles liaisons, contenant un sucre aminé, la mycosamine ; il est instable, insoluble dans l'eau.

L'amphotéricine B est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Activité antifongique

L'amphotéricine B est active :

- sur les champignons levuriformes : *Candida*, *Cryptococcus*, *Torulopsis*; sur les champignons dimorphiques : *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, sous leur forme de levure ;
- sur les champignons filamenteux : *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Mucor*, *Pityrosporon ovale*.

De plus, l'amphotéricine B est active sur des Protozoaires (*Trichomonas*) et sur des algues pathogènes. Elle est inactive sur les bactéries, les rickettsies et les virus.

Elle agit en interférant avec le métabolisme cellulaire, la phosphorylation oxydative, et la perméabilité de la membrane cellulaire.

Pharmacocinétique

L'amphotéricine B, administrée *per os* n'est pratiquement pas absorbée par le tube digestif. Elle agit directement sur les *Candida*, par contact.

Après administration intraveineuse, l'amphotéricine B est liée aux lipoprotéines (95 %). Elle est liée aux phospholipides des membranes cellulaires. On la retrouve dans les liquides de la plèvre, du péritoine, des synovies inflammées. L'amphotéricine B traverse probablement la barrière placentaire. Elle ne pénètre pas dans le liquide céphalo-rachidien.

Elle est éliminée par voie biliaire, principalement, et, accessoirement, par voie rénale. L'élimination rénale est retardée.

Posologie

L'amphotéricine B est administrée *per os* à la dose de 1,5 à 2 g par 24 heures en deux ou trois prises; par voie intraveineuse, en perfusion lente, en doses progressivement croissantes à partir de 0,1 mg/kg jusqu'à la dose optimale de 1 mg/kg. Les injections intraveineuses sont faites un jour sur deux.

L'amphotéricine B est également administrée localement en pommades, lotions capillaires, comprimés gynécologiques, ovules.

Indications

L'amphotéricine B *per os* est indiquée dans les candidoses digestives buccales (muguet), dans les candidoses intestinales, urinaires; dans les géotrichoses, dans les infections intestinales et urinaires à *Torulopsis glabrata*.

L'amphotéricine B en perfusion veineuse est administrée dans les candidoses viscérales et septicémiques, les aspergilloses, etc.

La voie intrarachidienne a été associée à la voie IV.

Les formes galéniques locales sont indiquées dans les candidoses vaginales, dans les candidoses cutané-muqueuses (vulvites, balanites), dans les candidoses cutanées et unguéales. De plus les lotions sont utilisées dans le pityriasis du cuir chevelu et dans l'eczéma séborrhéique à *Pityrosporon ovale*.

La voie pulmonaire (aérosol) est préconisée dans les bronchites à *Candida* et *Aspergillus*.

Incidents et accidents

On a observé des réactions d'hypersensibilité : frissons, fièvre, convulsions, après administration veineuse. Des anémies normochromes normocytaires peuvent survenir; elles disparaissent après traitement.

L'amphotéricine B est toxique pour le rein. Elle entraîne une élévation transitoire de l'urée sanguine, une hypokaliémie, une cylindrurie, une acidose métabolique.

Elle peut conduire à l'insuffisance rénale par atteinte directe du néphron (segment distal) et par vasoconstriction rénale.

Sont exceptionnels des troubles du rythme cardiaque ou de la fonction hépatique.

386 Antibiotiques antifongiques

Le traitement général par l'amphotéricine B est réservé aux cas graves en milieu hospitalier.

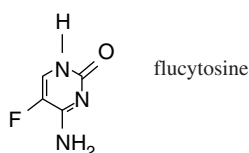
L'administration veineuse peut donner des thrombophlébites.

Contre-indications

L'amphotéricine B est contre-indiquée en cas de sensibilisation à cet antibiotique ou en cas d'insuffisance rénale.

Associations et interactions médicamenteuses

L'amphotéricine B est associée à un autre antifongique comme la **flucytosine** (*Ancotil*) en cas d'insuffisance rénale; cette association permet de réduire les doses. Elle est associée à la tétracycline (*Amphocycline*) par voie locale vaginale avec une triple action antibactérienne, antifongique, antitrichomonas.

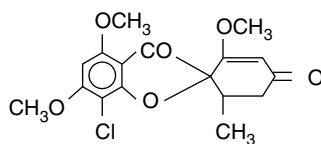


On peut associer à l'amphotéricine B, l'aspirine, les antihistaminiques, l'hydrocortisone pour diminuer les réactions d'intolérance.

La **nystatine** (*Mycostatine*) est un antibiotique tétraénique comportant dans sa molécule la mycosamine, sucre aminé. Elle a été isolée des cultures de *Streptomyces noursei*. Comme elle est mal purifiée, son dosage est exprimé en unités. Elle est donnée *per os* (6 millions d'unités) en 24 heures dans les mycoses digestives à *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, etc. Aux doses thérapeutiques son action est fongistatique. Son action est purement locale parce qu'elle n'est pas résorbée par le tube digestif. Elle n'est pas toxique. Localement elle est bien tolérée et utilisée en pommades dermiques, seule ou associée à un anti-inflammatoire stéroïdien et à un antibiotique antibactérien (*Mycolog*) dans les candidoses cutanées, la perlèche, les eczémas infectés, etc. Elle est portée sur les listes de l'OMS.

Dans la série des antibiotiques polyéniques est exploitée la **pimaricine** ou **natamycine**, utilisée en pommade.

GRISÉOFULVINE. **FULCINE**



La griséofulvine a été retirée de *Penicillium griseofulvum*. On distingue dans sa formule un cycle dihydrobenzo-furanone associé à un cyclohexène substitué. Elle est active sur les champignons dermatophytes *Microsporon*, *Epidermophyton* et *Trichophyton*. Elle agit en bloquant la mitose des cellules fongiques par un mécanisme qui rappelle celui de la colchicine et des alcaloïdes de la Pervenche, antimitotiques fusoriaux.

Elle est indiquée dans l'herpès circiné, le pied d'athlète, l'intertrigo mycosique, les teignes du cuir chevelu. Elle est administrée *per os* aux doses de 0,5 à 1,0 g en deux prises par 24 heures, pendant 15 jours.

Elle présente peu d'effets secondaires (gastralgies, diarrhées). Elle se concentre dans la peau altérée au sein des cellules kératinogènes. On la retrouve dans le *stratum corneum* de l'épiderme. C'est un inducteur enzymatique qui accélère le métabolisme des anticonceptionnels oraux, des antivitamines K, des barbituriques.

La griséofulvine est douée de propriétés anti-inflammatoires qui la font utiliser en rhumatologie.

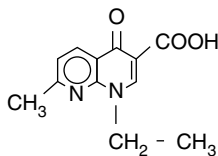
Elle agirait sur la microcirculation par un effet trophique.

Elle est inscrite sur les listes de l'OMS.

QUINOLONES

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse que l'on peut considérer comme des dérivés de l'oxy-4 quinoléine à action bactéricide sur de nombreux germes.

Acide nalidixique



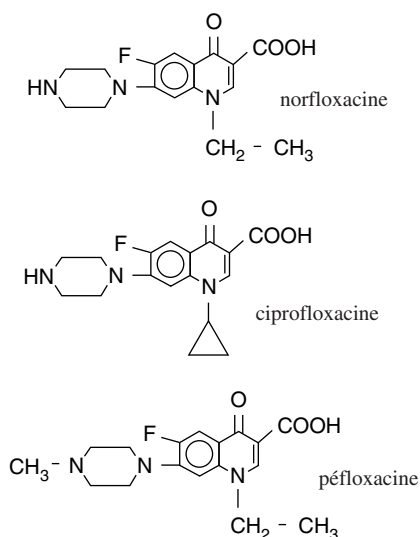
L'activité de l'acide nalidixique est restreinte aux germes Gram - : colibacilles, proteus, enterobacter, klebsielles, salmonelles. L'absorption digestive est rapide, la liaison aux protéines importante. L'excrétion est principalement rénale avec une demi-vie sanguine de 3 à 7 heures. L'action antibiotique est attribuée à l'inhibition d'une topoisomérase de l'ADN, l'ADN gyrase bactérienne, empêchant ainsi la formation de l'ADN chromosomique de la bactérie. L'acide nalidixique est administré aux doses de 1 à 2 g/j *per os*, chez l'adulte dans les infections urinaires basses. Il peut induire des vertiges, de la somnolence, des nausées, des vomissements, des réactions allergiques.

Les dérivés de l'oxy-4 quinoléine fluorés en 6 et substitués par un cycle pipérazinyle en 7 sont plus actifs que l'acide nalidixique et présentent un spectre antibactérien plus étendu : *Pseudomonas aeruginosa*, staphylocoques, gonocoques, streptocoques, etc.

La **norfloxacin**, *Noroxine*, la **ciprofloxacine**, *Ciflox*, sont indiquées dans les infections urinaires, intestinales, l'urétrite gonococcique et les infections nosocomiales à Gram -. Les doses sont comprises entre 0,8 et 1,5 g/j *per os*. Les demi-vies vont de 3 à 7 heures.

La **péfloxacin**, *Peflacin*, est réservée aux cas graves : septicémies, méningites, infections ostéoarticulaires, urinaires, gynécologiques. Elle est administrée *per os* ou en perfusion IV à la dose de 0,8 g/j. La demi-vie est de 12 heures.

Les fluoroquinolones sont rapidement absorbées. Les effets indésirables consistent en nausées, crampes abdominales, étourdissements, réactions allergiques, photosensibilisation. Il faut éviter de les prescrire aux enfants et aux femmes allaitantes.



D'autres quinazolones sont proposées dans les infections urinaires : **ofloxacin**, *Oflozet*, **loméfloxacin**, *Logiflox*, **énoxacin**, *Exonor*, etc.

VIII

Médicaments
de la reproduction
et contraceptifs

Les mêmes substances sont utilisées pour assurer les fonctions de reproduction ou au contraire pour empêcher la conception. Ce sont les associations, les posologies et les modalités d'administration qui feront des œstrogènes et des progestagènes des anticonceptionnels.

Les médicaments des troubles de la reproduction sont employés en vue d'une thérapeutique palliative, régulatrice ou suppressive. Substances naturelles, d'hémisynthèse, de synthèse, elles présentent les propriétés hormonales capables de maintenir les fonctions de reproduction chez l'homme et chez la femme. Elles ont une grande importance d'un point de vue social, démographique et économique.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA REPRODUCTION —

L'œuf est formé de l'union du gamète mâle, le spermatozoïde, et du gamète femelle, l'ovule. La *fonction androgénique* a pour finalité la formation du spermatozoïde. Elle comprend la synthèse de la testostérone par les cellules de Leydig et la formation des spermatozoïdes. La spermatogenèse se fait en 60 jours. La testostérone détermine la maturation du spermatozoïde et l'apparition des caractères sexuels. Après éjaculation, les spermatozoïdes survivent de 24 à 48 heures dans les voies génitales de la femme. Ils migrent dans la glaire cervicale qui est perméable et favorable à leur survie dans la période d'ovulation.

La *fonction œstrogénique* a pour finalité la formation de l'ovule. Durant le cycle ovarien, la sécrétion d'œstrogène stimule la croissance du follicule, induit le développement de l'endomètre utérin et la sécrétion d'une glaire cervicale abondante et filante. Les œstrogènes augmentent l'activité ciliaire et le péristaltisme des trompes. Ils modifient le comportement et déclenchent l'œstrus ou le rut.

La *fonction gestogène* a pour finalité la nidation de l'œuf, la formation de l'embryon, le développement du fœtus jusqu'à la naissance. Après l'ovulation, la sécrétion d'hormone progestative provoque en présence des œstrogènes l'épaississement de la muqueuse utérine et l'apparition de la « dentelle utérine ». Sécrétée en abondance par le corps jaune, en cas de fécondation, l'hormone progestative favorise l'implantation de l'œuf laquelle survient 7 à 8 jours après l'ovulation. Elle est ensuite sécrétée en même temps que l'hormone œstrogène par le placenta.

Le chorion de l'embryon sécrète des gonadotrophines à actions folliculostimulante et lutéotrope qui empêchent de nouvelles ovulations et accroissent la sécrétion d'œstradiol et de progestérone par l'ovaire.

La régulation hormonale suit un mécanisme illustré par la figure 43.1. Les facteurs hypothalamiques libèrent respectivement l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéotrope (LH) qui déterminent les sécrétions des

hormones stéroïdiennes lesquelles à leur tour freinent la sécrétion des hormones hypophysaires LHRH, FSHRH.

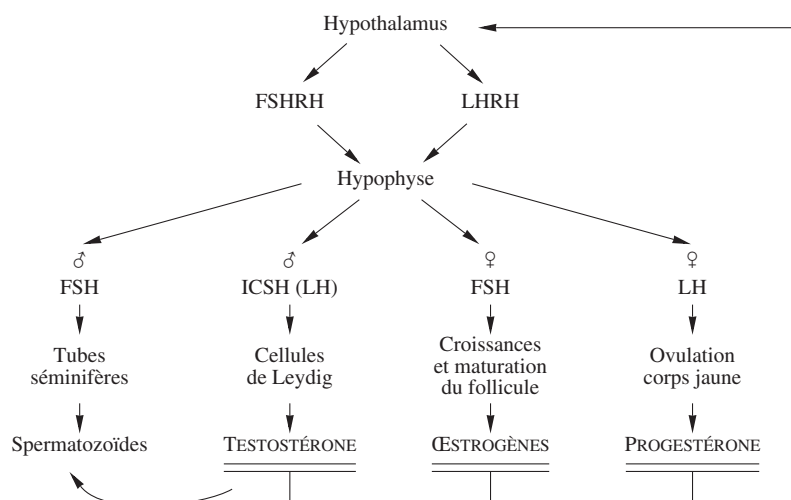
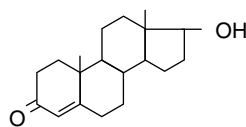


Fig. 43.1. Régulation hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des hormones de la reproduction.

HORMONE ANDROGÈNE ET DÉRIVÉS

On trouve dans cette classe des androgènes et des anabolisants.

Testostérone



Stéroïde cyclopentanoperhydrophénanthrénique avec une cétone en 3 et un alcool secondaire en 17, la testostérone est activée dans la cellule en dihydrotestostérone par la 5 alpharéductase et induit le développement des organes génitaux mâles : testicules, vésicules séminales, prostate, pénis. Elle développe les caractères sexuels secondaires, détermine la pousse des poils, accroît la sécrétion des glandes sébacées, provoque l'apparition d'acné.

Elle entraîne l'augmentation de la musculature et du squelette mais arrête la croissance.

Elle est partiellement transformée en œstradiol par aromatisation du cycle A. L'œstradiol détermine la gynécomastie chez l'homme.

Elle développe l'instinct sexuel et modifie le comportement, exaltant la libido et l'agressivité. Expérimentalement, elle conduit la chienne à avoir un comportement masculin, lors d'une miction.

Sur l'appareil génital femelle, elle entraîne une atrophie ovarienne par inhibition de la sécrétion d'hormone folliculostimulante (FSH). Elle tarit la sécrétion lactée par inhibition de la prolactine (LTH).

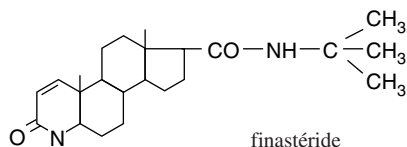
La testostérone est indiquée dans l'insuffisance sexuelle mâle : retard de puberté, infantilisme, hypogonadisme, stérilité.

Les doses sont de 0,005 à 0,050 g en injection huileuse IM ou en implants de 0,100 g. La testostérone est portée sur la liste de l'OMS. Il existe aussi des formes transdermiques récentes.

Elle peut entraîner une rétention hydrosodée, une involution testiculaire, le développement d'un adénome prostatique ou encore bloquer la croissance et viriliser.

La DHEA, déhydroépiandrosterone, est réputée psychostimulante.

Le **finastéride** est un analogue stéroïdien (aza-androsténone carboxamide) inhibiteur de la 5- α -phosphoréductase, préconisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Chibro-Proscar*, et dans la prévention de la chute des cheveux, *Propecia*.



– La **cyprotérone**, *Androcur*, est un stéroïde antiandrogène, indiqué dans l'hirsutisme féminin et le traitement palliatif du cancer de la prostate. Elle entre en compétition avec la dihydrotestostérone en se liant préférentiellement à son récepteur cytosolique. Certains la préconisent pour traiter les comportements sexuels masculins compulsifs.

Stéroïdes anabolisants

Les stéroïdes anabolisants dérivent des hormones androgènes dont ils ont conservé les propriétés anabolisantes ; les propriétés hormonales androgènes sont presque totalement supprimées.

Après leur administration on observe un accroissement de la masse musculaire, une calcification plus intense du tissu osseux, une stimulation de l'appétit et de l'euphorie.

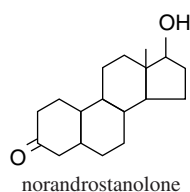
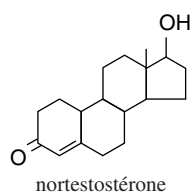
Leur emploi s'est développé depuis la découverte de composés actifs *per os*.

La disparition du méthyle en 19 fait perdre les propriétés androgènes et conserver les 2/3 des propriétés anabolisantes. Néanmoins, à dose prolongée

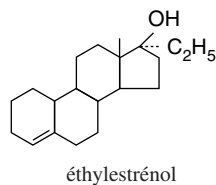
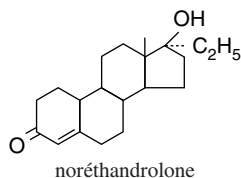
394 Médicaments de la reproduction

ou à forte dose, la fonction cétone et la double liaison sont responsables de l'action virilisante.

On a d'abord utilisé les dérivés actifs par voie IM comme la **nandrolone** ou **nortestostérone** ou **norandrosténolone** aux doses de 0,010 à 0,025 g une ou deux fois par semaine, puis l'undécanoate de norandrosténolone à la dose 50 mg par voie IM deux à quatre fois par mois. La nandrolone est utilisée en collyre pour hâter la cicatrisation de la cornée : *Keratyl*.



Les dérivés 19 nor, éthylés en 17 sont actifs *per os*, la **noréthandrolone** (*Nilevar*) à la dose de 1 à 40 mg/j et l'**éthylestrénol** aux doses journalières de 2 à 6 mg.



Indications thérapeutiques

Les anabolisants sont indiqués :

- chez l'adulte dans le traitement des maigreurs, les asthénies et dans la dénutrition, associés à une alimentation riche en protéines ;
- chez le vieillard dans l'amaigrissement, la cachexie et la sensibilité aux agressions ;
- chez l'adolescent au-dessus de 15 ans ;
- en chirurgie pour consolider le cal des fractures, dans la convalescence postopératoire, et après intervention sur le tube digestif.

Effets secondaires

On observe des manifestations androgènes et antiœstrogènes, telles que la masculinisation avec modification de la pilosité et du timbre de la voix, des troubles du cycle menstruel et des aménorrhées. Les stéroïdes anabolisants

peuvent provoquer des œdèmes de la face et des chevilles, des ictères par cholostase. Ils entraînent parfois des nausées et de la somnolence.

Contre-indications

Ils sont contre-indiqués dans la grossesse ou la présomption de grossesse, les cancers hormono-dépendants du sein, de la prostate, de l'endomètre, et chez les enfants avant la puberté.

Pharmacocinétique et métabolisme

Les androgènes sont bien absorbés par le tube digestif puis captés et inactivés par le foie lorsqu'ils ne présentent pas de radical 17 éthyle.

Les esters d'acide gras injectés en solution huileuse par voie intramusculaire sont lentement hydrolysés.

Les androgènes sont transportés par une globuline plasmatique.

Ils sont métabolisés par formation d'une cétone en 17 et conjugués sur la fonction alcool par l'acide glucuronique et l'acide sulfurique.

Ils présentent un cycle entéro-hépatique et sont éliminés dans la bile et l'urine.

Méthodes d'étude des androgènes

Les méthodes d'étude mettent en évidence l'action androgène sur le développement de la crête du chapon ou plus simplement du poussin, ou les vésicules séminales du raton. L'action progestative est démontrée par le maintien de la gestation chez des rats femelles gravides, après castration.

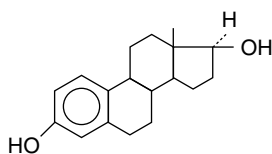
L'effet anabolisant est recherché par la mesure de l'augmentation du poids d'un muscle périnéal chez le rat, le levator ani, muscle releveur de l'anus.

On détermine le taux d'azote non protéique, de potassium et de phosphore du sérum sanguin.

HORMONES ŒSTROGÈNES ET DÉRIVÉS

À côté de la véritable hormone, l'estradiol, on trouve la folliculine ou œstrone qui est moins active. On a synthétisé des dérivés de ces hormones et des œstrogènes dérivés du stilbœstrol.

Œstradiol



L'œstradiol est l'hormone féminisante qui fait apparaître les caractères sexuels secondaires féminins chez l'enfant impubère et les maintient chez l'adulte. Il féminise les embryons.

Il provoque la prolifération cellulaire de l'endomètre utérin. La synthèse des protéines utérines est accrue. Ce phénomène contribue, avec la rétention de l'eau, à augmenter le poids de l'utérus.

L'œstradiol accroît la sensibilité du muscle utérin aux ocytociques. Il accélère les mouvements ciliaires et les contractions des trompes pendant le transit de l'œuf si bien que celui-ci arrive dans la cavité utérine non préparée pour la nidation. Il inhibe l'implantation de l'œuf dans la cavité utérine.

L'œstradiol produit l'épaississement de l'épithélium vaginal, la kératinisation puis la desquamation des cellules épithéliales. Le frottis vaginal montre des cellules kératinisées, éosinophiles et à noyau pycnotique (condensé).

Le test d'Allen et Doisy est fondé sur la modification cytologique vaginale.

L'œstradiol retarde la menstruation lorsqu'il est administré pendant la première moitié du cycle œstral. La menstruation survient, chez la femme, 5 à 6 jours après la fin d'un traitement en continu.

Il inhibe l'ovulation en s'opposant à la sécrétion de FSH. À dose forte, il inhibe la lactation. Par inhibition de la sécrétion de FSH, il provoque l'atrophie du testicule, l'inhibition de la spermatogenèse. La prostate et les autres organes génitaux régressent.

L'œstradiol est antiséborrhéique, améliore l'acné et présente une action trophique sur la peau.

Il accroît la libido.

Si, à forte dose, il inhibe la sécrétion de FSH, ACTH et TSH, à faible dose il active leur sécrétion.

L'œstradiol favorise la calcification de l'os et provoque une vasodilatation.

À forte dose, il augmente la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation et diminue l'activité fibrinolytique du plasma.

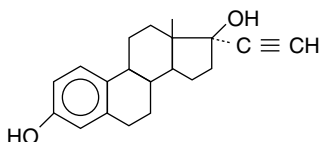
Il diminue le taux de cholestérol et aurait un rôle antiathéromateux. Il entraîne une rétention d'eau et une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium. Son action anabolisante protidique est modérée.

L'œstradiol est indiqué aux doses de 0,001 à 0,010 g/j par voie intramusculaire dans l'insuffisance ovarienne, les troubles de la ménopause, contre la montée de lait. Il est également utilisé par les voies cutanée et perlinguale.

Il est contre-indiqué dans le cancer du sein, le cancer de l'endomètre, les antécédents thrombophlébitiques et l'hyperlipidémie.

À dose élevée, il entraîne la congestion des seins.

Éthinyl-œstradiol



L'éthinyl-œstradiol est de 20 à 30 fois plus actif que l'œstradiol quand il est donné *per os*. Par voie perlinguale cette activité est encore accrue. Il présente les mêmes indications que l'œstradiol aux doses orales quotidiennes comprises entre 0,05 et 5 mg. De plus, il est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate. Il est sur la liste de l'OMS.

Il entre dans la composition des contraceptifs à la dose orale quotidienne de 12,5 à 50 µg.

Effets secondaires des œstrogènes

Les œstrogènes provoquent chez l'homme de la gynécomastie, une diminution de la pilosité, une surcharge graisseuse des hanches, de l'impuissance.

Chez la femme, on observe une rétention d'eau et des sels, une surcharge pondérale, de l'œdème, des accidents vasculaires cérébraux et oculaires, le développement éventuel d'une hypertension, des métrorragies, le développement d'un cancer génital préexistant.

Pharmacocinétique et métabolisme

L'effet de premier passage est total avec les hormones naturelles qui ne sont pas actives *per os*.

Les œstrogènes sont glycu et sulfo-conjugués et éliminés dans la bile et l'urine après avoir suivi un cycle entérohépatique.

Œstrogènes de synthèse non stéroïdiens

Les principaux œstrogènes de synthèse dérivent du **stilbœstrol**, tel le **dièneœstrol**. Ils sont utilisés dans les troubles de la ménopause, l'ostéoporose, les cancers hormonodépendants.

Le **tamoxifène**, *Nolvadex*, est un dérivé du stilbène anti-œstrogène indiqué dans les cancers du sein hormono-dépendants en prévention des récives ou en traitement des métastases (20 mg/j *per os*). Il agit par compétition avec l'œstradiol pour ses récepteurs.

Méthodes d'étude des œstrogènes

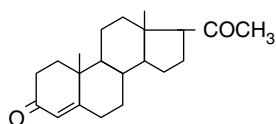
L'action œstrogène est mise en évidence par les modifications cytologiques de la sécrétion vaginale chez la rate ovariectomisée : apparition de cellules kératinisées typiques de l'œstrus et disparition presque totale des leucocytes.

Une deuxième méthode consiste à apprécier l'augmentation du poids des utérus chez des rates impubères soumises à l'œstrogène.

HORMONE PROGESTATIVE ET DÉRIVÉS

En dehors de l'hormone naturelle, la progestérone, d'autres stéroïdes sont doués de propriétés progestatives, tels certains dérivés de la testostérone et de la nortestostérone et des dérivés de la 17-acétoxy progestérone substituée en 6.

Progestérone



La progestérone dont le noyau se rapproche de celui de la testostérone et des corticoïdes prépare la muqueuse utérine à la nidation de l'œuf en transformant l'utérus prolifératif en utérus sécrétoire, en donnant la « dentelle utérine ».

Injectée durant la première phase du cycle œstral elle inhibe l'ovulation en empêchant la libération d'hormone lutéotrope LH. Elle termine l'œstrus et s'oppose à la libido.

Elle diminue les contractions des trompes, ralentit les mouvements ciliaires, retarde la progression de l'œuf et expose aux grossesses extra-utérines.

Elle est indispensable au maintien de la gestation et au développement de la glande mammaire.

Elle possède une légère action minéralocorticoïde responsable d'une rétention de l'eau et du sodium.

Elle élève la température de 0,3° à 0,4 °C, ce qui constitue un bon test d'ovulation.

Chez l'homme, elle inhibe la sécrétion de LH, ce qui détermine une diminution de la sécrétion de testostérone et une azoospermie.

À forte dose elle installe l'anesthésie générale, propriété utilisée avec l'hydroxydione qui a perdu ses propriétés hormonales.

Indication thérapeutique

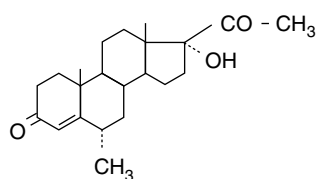
La progestérone est administrée en solution huileuse par voie IM aux doses de 2 à 20 mg dans l'insuffisance lutéale, la stérilité, les métrorragies (hémorragies utérines), l'hyperfolliculinie, dans le cancer du sein et dans le cancer de l'ovaire, la menace d'avortement et les avortements répétés.

Par voie transcutanée, elle est utilisée dans les mastopathies, la séborrhée et l'acné juvénile.

Pharmacocinétique et métabolisme

Après résorption par la vascularisation musculaire la progestérone est liée aux protéines plasmatiques à 99 %. Elle est transformée en prégnandiol puis glycuconjuguée. Elle est éliminée dans l'urine qui en contient physiologiquement.

Médroxyprogestérone

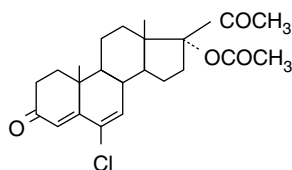


L'introduction, dans la formule de la progestérone, d'un méthyle en 6α conduit à la médroxyprogestérone, puissant progestatif, utilisé en suspension injectable par voie intramusculaire profonde. À la dose de 150 mg, la médroxyprogestérone assure une contraception qui dure trois mois (*Depo-Provera*). À des doses allant de 250 à 500 mg par injection, elle est utilisée dans les cancers du sein et de l'endomètre hormono-dépendant (*Depo-Prodasone*).

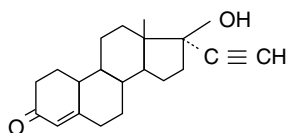
Dérivés de la 17α-acétoxyprogestérone

Deux dérivés de la 17α-acétoxyprogestérone sont utilisés, la chlormadinone et le mégestrol.

La **chlormadinone** (*Lutéran*) présente dans sa formule une double liaison en 6-7 et un chlore en 6. Elle est active par voie buccale. Elle est utilisée dans les insuffisances lutéales aux doses de 2 à 5 mg/j *per os* pour ses propriétés progestogènes, gestogènes, mais elle est virilisante.



Noréthistérone



La 19-noréthistérone est active *per os*. Elle est utilisée selon les mêmes indications que l'éthystérone. Elle entre dans la composition des contraceptifs.

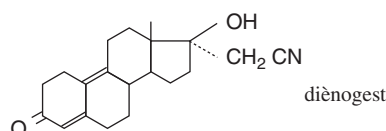
Elle possède des propriétés progestatives, anovulatoires et androgènes.

Elle est administrée aux doses quotidiennes orales de 1 à 20 mg dans les hémorragies utérines et les fibromes. À faible dose, 0,6 mg/j *per os*, elle est utilisée comme contraceptif oral : *Milligynon*.

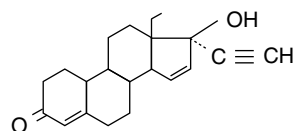
Elle figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

L'administration intramusculaire profonde de 200 mg de noréthistérone, en solution huileuse, détermine une contraception de longue durée (trois mois) (*Noristerat*).

Le **diénogest** est un progestatif dérivé de la norestisthérone, à deux doubles liaisons conjuguées et substitué en 17 β par un radical, cyanométhyle, qui, associé à l'estradiol, est indiqué dans la ménopause.



Gestodène



Le gestodène, dérivé de l'éthynyl-norpregnadiénone, présente un radical éthyle en 13 au lieu d'un méthyle. C'est un puissant progestatif, qui, associé à l'éthynyl-œstradiol, entre dans la composition des contraceptifs oraux à des doses orales quotidiennes modulées entre 50 et 100 μ g.

Autres dérivés des 19 norstéroïdes

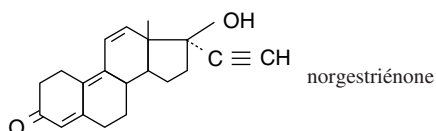
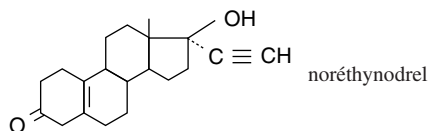
Plusieurs dérivés de la 19-nortestostérone entrent dans la composition des contraceptifs oraux.

– Le **noréthynodrel**, essayé par Pincus à Porto-Rico en 1956, est progestogène, gestogène et œstrogène. Il est administré aux doses orales quotidiennes de 10 à 20 mg.

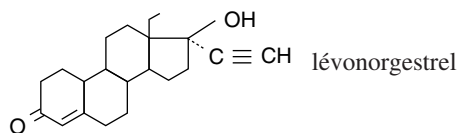
Par rapport à la noréthistérone on observe un déplacement de la double liaison 4-5 en 5-10.

– La **norgestriénone**, ou 17 α -éthynyl triénolone, est utilisée *per os* à la dose quotidienne de 2 mg associée à l'éthynyl-œstradiol (50 μ g) comme contraceptif (*Planor*) ou à dose plus faible, seule (*Ogylone*).

Sa formule, dérivée de la 19-nortestostérone comporte 3 doubles liaisons conjuguées.

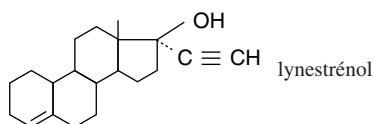


– Le **lévonorgestrel** présente un radical éthyle en 13 β . Il est utilisé comme contraceptif oral à la dose de 30 $\mu\text{g/j}$ *per os*, seul (*Microval*) ou en association avec l'éthinyl-œstradiol, à doses modulées selon la méthode dite triphasique. Il est inscrit sur la liste de l'OMS.



À forte dose, le lévonorgestrel est indiqué dans la contraception d'urgence : *Norlévo*. Après un rapport sexuel non protégé, un premier comprimé de 0,75 mg est absorbé par la femme dans les 72 heures qui suivent, puis, 12 à 24 heures plus tard un deuxième comprimé de 0,75 mg : « pilules du lendemain ».

– Le **lynestrénol** ou éthinyl-estrénol (*Orgametril*) a perdu la fonction cétone de la 19-nortestostérone. C'est un progestatif qui est utilisé à la dose orale quotidienne de 2,5 mg, associé à l'éthinyl-œstradiol (0,050 mg) comme contraceptif. Seul, il est prescrit comme contraceptif à la dose orale quotidienne de 0,5 mg (*Exluton*).



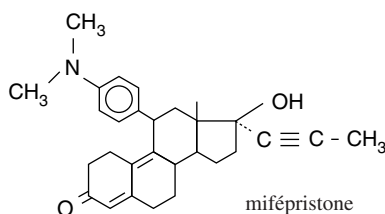
MÉTHODES D'ÉTUDE DES GESTOGÈNES

L'effet gestogène est démontré par le maintien de la nidation de l'œuf chez des femelles castrées.

L'effet progestogène est mis en évidence par l'apparition de la dentelle utérine chez des animaux femelles préalablement préparés par des injections d'œstrogène.

Antiprogestérone

Mifépristone. *Mifégyne*



L'inhibition de l'action progestative de la progestérone conduit à la mort de l'embryon et du fœtus. Cette inhibition peut être obtenue par la compétition d'un ligand inactif, plus affine pour les récepteurs de la progestérone que cette dernière. C'est le cas de la mifépristone (Ru 486) stéroïde de synthèse, qui, associé de façon séquentielle à une prostaglandine est utilisé dans l'avortement thérapeutique à la place de la méthode dite par aspiration utérine. Une dose orale de 0,6 g de mifépristone est administrée suivie deux jours après d'une application vaginale (ovule) de **géméprost** (*Cervagème*), prostanoloïde de synthèse ou d'une injection intramusculaire de sulprostone (*Nalador*), autre prostanoloïde de synthèse.

Ménopause

La ménopause est l'arrêt physiologique de la fonction ovarienne conduisant à l'absence de règles chez la femme vers la cinquantaine. Elle induit une chute des estrogènes et de la progestérone, des troubles subjectifs (hyperémotivité), de la circulation (bouffées de chaleur), ultérieurement un risque d'ostéoporose. Un traitement hormonal substitutif est indiqué pour compenser la réduction des hormones féminines. L'œstradiol *per os* 1 mg/j en cycle de 21 à 28 jours est administré : *Estréva*, *Progynova*, *Estrofem* etc., selon une posologie individuelle ou 2 mg/j contre l'ostéoporose. La voie percutanée est proposée : *Estrapatch*, dispositif à appliquer une fois par semaine, ou des gels : *Estréva gel* par exemple.

L'association œstradiol + progestatif *per os* est prescrite contre les risques d'ostéoporose post-ménopausique : *Climodiène* œstradiol 2 mg, diénogest

2 mg/j pendant 28 jours ; *Climène* estradiol 2 mg pendant 11 jours, estradiol 2 mg, cyprotérone 1 mg pendant 10 j ; *Trisequens* estradiol, noréthistérone, etc. Des progestatifs seuls sont administrés *per os* en période préménopausique : chlormadinone 2 ou 5 mg, *Lutéran* ; lynestrénol 5 mg, *Orgametril*, etc. Ces traitements requièrent une surveillance clinique, biologique, cytologique à intervalles réguliers.

44 | CONTRACEPTIFS ORAUX

Les contraceptifs oraux sont des composés qui ont pour rôle d'empêcher la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde. Le plus souvent constitués par l'association d'un œstrogène et d'un progestatif actifs *per os*, ils s'opposent à l'ovulation par inhibition de la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires. Les modifications entraînées dans les voies génitales féminines peuvent également être une cause de l'effet anticonceptionnel sans que l'ovulation soit empêchée (contraceptifs à base de progestogènes dits microdosés).

Les contraceptifs oraux induisent des effets secondaires dont les plus importants sont des accidents thrombophlébitiques.

Les contraceptifs oraux visent à supprimer la conception par l'absorption de substances chimiques. Ils inhibent l'ovulation et sont également appelés anovulatoires.

On avait observé en 1934 que la progestérone, l'œstrone et la testostérone empêchaient la ponte folliculaire par inhibition des gonadotrophines hypophysaires. Cette observation n'avait pas eu d'application jusqu'à la synthèse de dérivés hormonaux actifs par voie buccale.

En 1950, Pincus pense à la progestérone comme anticonceptionnel. En 1956, il utilise un progestogène, le noréthynodrel qui est administré entre le 5^e et le 25^e jour du cycle œstral chez la femme. Une large expérimentation a lieu à Porto-Rico. La seule utilisation d'un progestatif présente de nombreux inconvénients : règles irrégulières, atrophie de la paroi utérine et de la paroi vaginale. Dans la première expérimentation de Pincus le noréthynodrel était souillé d'un œstrogène, le mestranol, intermédiaire de synthèse de noréthynodrel, qui équilibrait la formule. En effet si l'administration d'un progestatif seul ou d'un œstrogène seul bloque l'ovulation par freinage de l'antéhypophyse, cette action est accompagnée d'effets secondaires tels que les saignements utérins avec l'œstrogène, la suppression des règles et des troubles trophiques de l'utérus et du vagin avec le progestatif.

L'association d'un progestatif et d'un œstrogène semble la meilleure formule.

Mécanisme d'action des anovulatoires

Pendant la première phase du cycle ovarien, il se fait une sécrétion basale de FSH et de LH qui dépend des noyaux de l'hypothalamus moyen.

L'ovulation apparaît lors de la décharge cyclique de LH sous l'influence de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante LHRH mise en jeu par l'hypothalamus antérieur.

Les œstrogènes inhibent la sécrétion de FSH (mais stimulent la sécrétion de LH) Les progestogènes inhibent la décharge cyclique de LH et certains, comme le noréthynodrel ou le lynestrénol, inhibent la sécrétion de LH (fig. 44.1).

Ainsi l'action antiovulatoire des progestogènes est potentialisée par les œstrogènes.

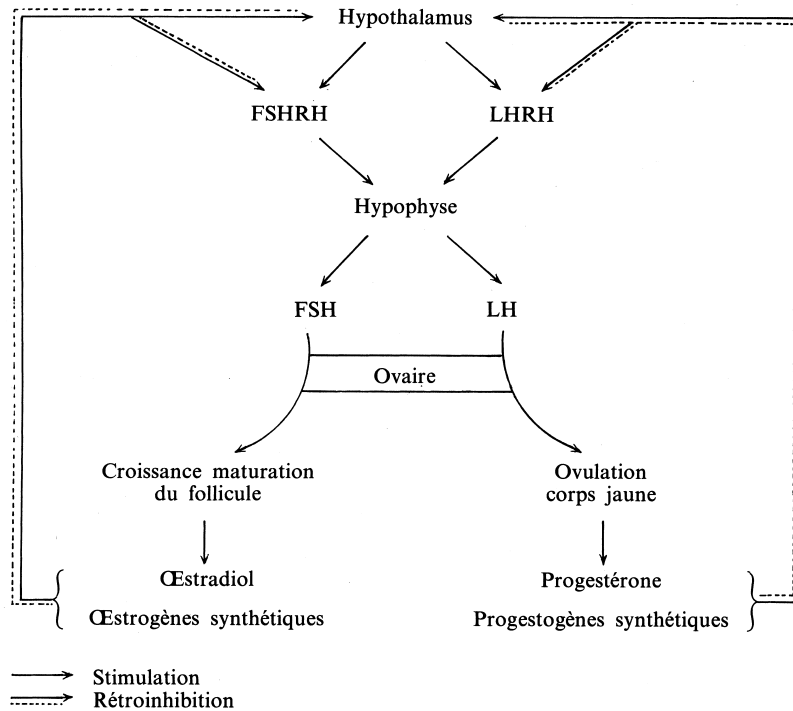


Fig. 44.1. Mécanismes d'action anovulatoire.

À l'origine deux méthodes ont été utilisées, la méthode dite combinée ou associée et la méthode dite séquentielle. Aujourd'hui, s'ajoute la méthode triphasique.

Méthode associée

La méthode associée est la plus répandue. On administre une association de 50 µg d'œstrogène à 0,5 à 2 mg d'un progestatif, du 5^e jour qui suit les règles jusqu'au 25^e ou 26^e jour.

Cette méthode, dite monophasique, entraîne l'inhibition de la sécrétion de FSH et LH, l'atrophie de l'endomètre et le tarissement de la glaire cervicale.

Trois jours après l'arrêt du traitement les règles surviennent. Cette méthode est la plus efficace. Néanmoins elle peut provoquer une atrophie très marquée de l'endomètre et entraîner des hémorragies irrégulières pendant le cycle ovarien et l'absence d'hémorragie de privation.

Certaines associations sont moins riches en éthinyl-œstradiol, 30 µg au lieu de 50 µg, pour réduire les effets indésirables œstrogéniques (*Minidril*, *Cilest*, etc.). Certaines associations sont encore moins dosées en œstroprogestatifs : *Minesse* (éthinylestradiol 15 µg, gestodène 60µg). Elles sont dites microdosées.

Le tableau 44.I donne des exemples de formule de contraceptifs basés sur la méthode associée monophasique.

Tableau 44.I. Exemples de contraceptifs basés sur la méthode dite associée.

Nom de spécialité	Œstrogène (µg/comprimé)	Gestogène (mg/comprimé)
Planor	Éthinyl-œstradiol 50	Norgestriène 2
Stediril	Éthinyl-œstradiol 50	Norgestrel 0,5

La méthode associée est dite biphasique lorsque le traitement est fait de deux séries de comprimés à des dosages différents (*Adépal*).

Les associations éthinyl-œstradiol + lévonorgestrel et éthinyl-œstradiol + noréthistérone sont inscrites comme contraceptifs oraux sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Notons l'introduction récente de dispositifs transdermiques : *Evra*.

Méthode séquentielle

C'est une médication en deux phases.

Pendant la première phase on administre un œstrogène seul à partir du 5^e jour qui suit l'apparition des règles jusqu'au 12^e ou au 20^e jour.

Pendant la seconde phase, on administre une association d'œstrogène et de progestatif jusqu'au 25^e jour qui suit les règles.

Théoriquement cette méthode se rapproche davantage de l'imprégnation hormonale physiologique. Le blocage hypophysaire est assuré par l'œstrogène seul dans la première phase de médication. La glaire cervicale est abondante et filante, l'endomètre n'est pas atrophié.

Cependant il faut noter que les contraceptifs séquentiels ont été retirés du marché américain parce qu'ils auraient une moindre efficacité, présenteraient un risque accru de thrombo-embolie et accroîtraient le risque d'un adénocarcinome de l'endomètre utérin selon une fréquence de 3 à 4 fois plus élevée que la méthode associée.

Le tableau 44.II donne des exemples de contraceptifs oraux basés sur la méthode séquentielle.

Tableau 44.II. Exemples de contraceptifs oraux basés sur la méthode dite séquentielle (doses par comprimé ; 1 comprimé par jour).

Ovanon	1. Éthinyl-œstradiol 50 µg (7 comprimés) 2. Éthinyl-œstradiol 50 µg ; Lynestrénol 2,5 mg (15 comprimés)
Physiostat	1. Éthinyl-œstradiol 50 µg (7 comprimés) 2. Éthinyl-œstradiol 50 µg ; Lynestrénol 1 mg (15 comprimés)

Méthode triphasique

À la méthode associée et à la méthode séquentielle qui ont montré leurs limites, vient de s'ajouter la méthode triphasique, dite minidosée. On associe l'éthinyl-œstradiol à faible dose (30 à 40 µg/j *per os*) à un gestogène dont la dose croît durant le cycle menstruel; sont utilisés soit le gestodène aux doses de 50, 70 et 100 µg (*Phaeva*, *Tri-Minulet*), soit le lévonorgestrel (*Trinordiol*). Le traitement quotidien est ainsi conduit à partir du premier jour des règles : 6 jours, 30 µg d'éthinyl-œstradiol + 50 µg de gestodène; 5 jours, 40 µg d'éthinyl-œstradiol + 70 µg de gestodène; 10 jours, 30 µg d'éthinyl-œstradiol + 100 µg de gestodène.

Les doses de lévonorgestrel sont selon le même schéma de 50 à 125 µg.

Indications thérapeutiques

Les contraceptifs oraux ont, en plus de la contraception, des indications thérapeutiques : irrégularité menstruelle; stérilité par blocage de l'ovulation (par phénomène de rebond, l'ovulation est provoquée par une hypersécrétion de FSH); endométrioses (on provoque ainsi l'aplasie de la muqueuse utérine; ovarites sclérokystiques (*Planor*).

Rappelons que des progestatifs administrés seuls sont contraceptifs : noréthistérone, *Milligynon*, lévonorgestrel, *Microval*, lynestrénol, *Exluton* (voir p. 400-401).

Effets secondaires et incidents

On observe des effets secondaires immédiats ou retardés.

Parmi les effets secondaires immédiats il faut citer :

- des troubles cutanés, apparition d'acné et de pigmentation;
- des troubles digestifs avec nausées, vomissements, douleur épigastrique;
- des troubles endocriniens, aménorrhée, gonflement des seins;
- des troubles hépatiques, ictère cholestatique et prurit;
- des troubles métaboliques, augmentation de l'appétit, surcharge pondérale, augmentation des lipides sanguins, perturbation du métabolisme des glucides révélant un diabète sucré, hyperaldostéronémie.

On peut observer une modification de l'humeur et de la libido.

Les effets secondaires retardés portent sur un raccourcissement du temps de coagulation par augmentation du fibrinogène et des facteurs VII, VIII, IX et X de la coagulation.

Cette action, accompagnée d'une augmentation de l'adhésivité des plaquettes et d'une diminution de l'activité fibrinolytique du plasma, entraîne une élévation du risque d'accidents thrombo-emboliques chez les obèses et les hypertendus. Ces accidents siègent dans les membres inférieurs.

Des accidents vasculaires, pulmonaires, cérébraux et oculaires ont été décrits.

L'hyperaldostéronisme associé à la prise de contraceptifs contribue à une augmentation de la pression artérielle.

Sans être cancérogènes les contraceptifs peuvent provoquer des tumeurs hépatiques bénignes.

Contre-indications

Les contraceptifs oraux sont contre-indiqués dans les déficiences hépatiques, l'hypertension artérielle, les antécédents thrombo-emboliques, les fibromes, les cancers, l'obésité, les états psychiatriques à forme dépressive.

Avant toute prescription, il est nécessaire de procéder à un examen clinique. Il est également nécessaire de surveiller les traitements (frottis de dépistage annuel).

L'association des contraceptifs oraux est à éviter avec les antidépresseurs tricycliques, les IMAO, qui risquent de potentialiser leur toxicité hépatique.

Pharmacocinétique et métabolisme

Les composants des contraceptifs oraux sont bien absorbés par le tube digestif. Ils subissent l'action des enzymes hydroxylantes et des enzymes de conjugaison dont nous avons parlé plus haut. Les enzymes hépatiques d'hydroxylation peuvent voir leur activité augmenter sous l'influence de médicaments inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, certains antibiotiques et certains anticonvulsivants. Dans ce cas, la dose d'œstrogène et de gestogène nécessaire pour bloquer la LH n'est pas atteinte et le contraceptif perd son action. C'est le cas avec la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, la phénylbutazone, etc.

Méthodes d'étude des contraceptifs

Les méthodes d'étude des contraceptifs consistent à mettre en évidence l'effet anovulatoire.

Des femelles (rat ou lapin) reçoivent une injection intraveineuse de gonadotrophine chorionique qui détermine la ponte ovulaire. On dénombre les ovocytes dans les trompes après sacrifice des animaux, 24 heures plus tard.

Un groupe sert de témoin. Un autre groupe reçoit l'anovulatoire.

IX

Chimiothérapie anticancéreuse

En un seul chapitre sont réunis les anticancéreux, quoiqu'une division fondée sur leur mécanisme d'action eût permis d'individualiser des chapitres dévolus aux antimétabolites, aux agents alcoylants, aux antimitotiques fusoriaux, aux hormones sexuelles et aux corticoïdes.

Nous avons préféré conserver une unité à cet ensemble de médicaments maniés par des spécialistes de très haute qualification.

Les anticancéreux sont des substances cytotoxiques capables de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant dans une certaine mesure les cellules normales à développement rapide (cellules sanguines, cellules épithéliales du tube digestif). Ils agissent sur différents stades de la multiplication cellulaire en interférant avec la synthèse des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques ou en bloquant les mécanismes de la division cellulaire. Leur sélectivité, relative, est attribuée aux perméabilités différentes des membranes cellulaires. Certaines hormones stéroïdiennes et leurs dérivés de synthèse administrés à haute dose se révèlent actifs contre les cancers des voies génitales et des organes lymphoïdes. Les anticancéreux ont de puissants effets secondaires sur la fonction hématopoïétique, sur les défenses immunitaires, sur l'embryon, etc.

Très toxiques, ils sont employés sous surveillance médicale et biologique stricte.

Multiplication cellulaire

La multiplication des cellules se fait selon un cycle cellulaire dans lequel on reconnaît quatre phases : la phase M, de mitose (division cellulaire), la phase G_1 , la phase S, de synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la phase G_2 (fig. 45.1).

La phase G_1 correspond à un noyau diploïde, la phase G_2 à un noyau tétraploïde qui va se diviser pendant la mitose.

De nombreux facteurs chimiques influent sur la mitose telles les vitamines du groupe B, l'acide folique, le facteur citrovorum (acide folinique), le glutathion, etc. Les métabolites constitutifs des acides nucléiques sont également nécessaires : bases puriques, hypoxanthine, guanine, bases pyrimidiques, thymine, uracile, cytosine.

Au cours de la mitose, les chromosomes se placent sur le fuseau, se divisent et se dirigent vers les pôles cellulaires le long de microtubules. Ces microtubules sont formés d'une protéine appelée la tubuline, riche en fonctions thiol.

Lors de la duplication des acides nucléiques, agissent de nombreux enzymes dont l'ADN polymérase.

Pendant la phase S, les topoisomérases d'ADN sont sensibles à certains anticancéreux qui inhibent directement ou indirectement la réplication ou la transcription des acides nucléiques.

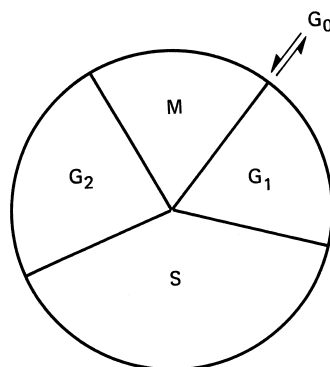


Fig. 45.1. Schéma du cycle cellulaire.

M : période de mitose ; S : période de synthèse de l'ADN ; G_0 : phase de repos prolongé ; G_1 : phase de repos postmitotique ; G_2 : phase de repos prémitotique.

Cellule normale et cellule cancéreuse

Les causes réelles du cancer sont mal connues.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Une première hypothèse fait intervenir l'intégration d'un virus dans le génome de la cellule normale, la transformant en cellule cancéreuse. Ce virus apporterait une information génétique supplémentaire ou au contraire détruirait l'information cellulaire. Si la démonstration de l'intervention d'un virus a pu être faite dans des cancers expérimentaux chez l'animal, cette hypothèse n'est pas clairement vérifiée dans les cancers humains. Une deuxième hypothèse met en cause l'absorption de substances cancérogènes (fumée de tabac par exemple) qui induiraient des mutations dans le génome de la cellule normale. Soixante-dix pour cent des cancers humains sont attribués à l'apport par l'environnement de substances mutagènes ou cancérogènes et à des facteurs physiques (rayonnement).

Il est possible que les mécanismes viraux s'additionnent aux mécanismes physiques et chimiques de déclenchement du cancer.

Les facteurs génétiques interviennent également (oncogènes).

CLASSIFICATION DES ANTICANCÉREUX

Les anticancéreux peuvent être classés en fonction de leur attaque du cycle cellulaire.

Nous distinguerons les anticancéreux dont l'action porte sur la synthèse des métabolites des acides nucléiques (antimétabolites), les anticancéreux interférant dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique et dans sa duplication (agents alcoylants, radionucléides), les anticancéreux qui bloquent la mitose

(agents antimétabolites fusoriques). Divers agents anticancéreux n'entrent pas dans ces classifications. De plus, les hormones stéroïdiennes à haute dose sont actives sur des cancers hormonodépendants.

Note : la posologie devant être ajustée à l'évolution de la maladie et à la sensibilité des organes hématopoïétiques, nous ne la précisons pas.

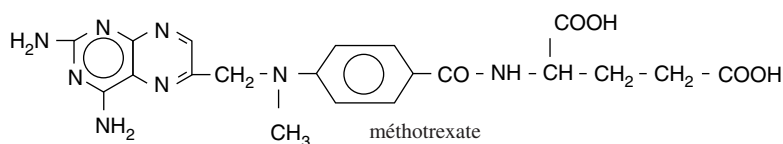
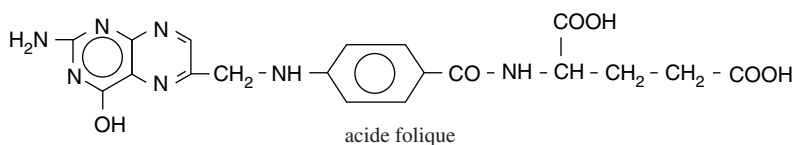
Antimétabolites

Parmi les antimétabolites nous trouvons les antifoliques, les antipurines, les antypyrimidines.

Antifoliques

Les antifoliques bloquent la thymidilate synthétase.

L'**acide folique**, réduit en acide dihydrofolique puis en acide tétrahydrofolique par la dihydrofolate réductase, intervient comme cofacteur d'enzymes de méthylation (méthylation des acides désoxyribonucléiques et ribonucléiques). Les antifoliques agissent en empêchant la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique par inhibition de la dihydrofolate réductase. Ils s'opposent à la transformation de l'uridine monophosphate en thymidine monophosphate. Le **méthotrexate** est le type des antifoliques. Il est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.



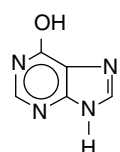
Le méthotrexate agit sur les leucoses aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, sur les cancers mammaires et testiculaires. Il est administré *per os* et par voie intraveineuse. Il se fixe sur la sérumalbumine et est éliminé inchangé par voie urinaire. Comme il traverse la barrière placentaire, il est contre-indiqué dans la grossesse. Les sulfamides et les salicylés déplacent le méthotrexate de sa liaison avec la sérumalbumine entraînant un risque de surdosage.

Certaines leucoses peuvent devenir résistantes à l'action du méthotrexate.

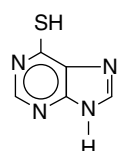
Autre antifolique, le **raltitrexed**, *Tomudex*, inhibe la thymidilate synthétase. Il est prescrit dans les cancers colorectaux en association.

Antipurines

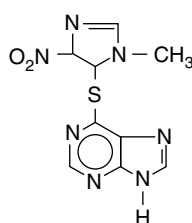
Les antipurines inhibent la synthèse de l'adénine et de la guanine à partir de l'inosine monophosphate. Les antipurines sont des analogues structuraux des bases puriques. On connaît la **6-mercaptopurine** (*Purinéthol*) et l'**azathioprine** (*Imurel*). Cette dernière est inscrite sur la liste de l'OMS.



hypoxanthine



6-mercaptopurine



azathioprine

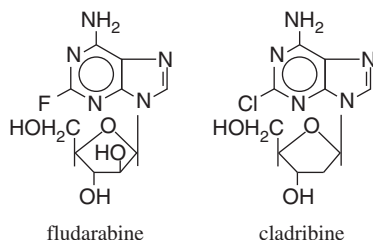
L'azathioprine est lentement hydrolysée dans l'organisme en 6-mercaptopurine.

Pour être active la 6-mercaptopurine doit être transformée dans l'organisme en thio-inosine monophosphate par l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase. Le thio-inosine monophosphate inhibe la première étape de la synthèse endogène des purines. Il bloque les enzymes transformant l'inosine monophosphate en adénosine monophosphate et en guanosine monophosphate.

Les antipurines sont indiqués dans les leucoses aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et les leucoses myéloïdes chroniques. Ils sont administrés *per os*. La 6-mercaptopurine est oxydée par la xanthine-oxydase en acide thiourique inactif. Elle est éliminée par le rein telle quelle et sous forme de métabolites. Il peut se développer une résistance à la 6-mercaptopurine par déficience en hypoxanthine.guanine phosphoribosyltransférase. Dans ce cas la 6-mercaptopurine n'est pas transformée en thio-inosine monophosphate, seul actif.

L'azathioprine est utilisée comme immunodépresseur dans la prévention du rejet des organes transplantés et dans les maladies auto-immunes : lupus érythémateux, anémie hémolytique auto-immune, polyarthrite rhumatoïde sévère, etc. L'azathioprine peut être associée à l'allopurinol qui freine la transformation de la 6-mercaptopurine en acide thiourique. L'allopurinol exalte l'effet de l'azathioprine mais également sa toxicité. En cas d'association, il faut réduire des deux tiers ou des trois quarts la dose usuelle.

Dans la même série sont indiquées, la **fludarabine**, *Fludara*, et la **cladribine**, *Leustatine*. La fludarabine est le 2-fluoro-adenine-arabinoside, la cladribine est la 2-chloro, 2'-déoxyadénosine.

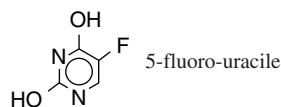
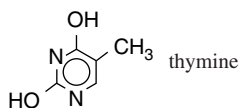


Toutes deux inhibent la ribo-nucléotide-réductase et les ADN polymérases. La fludarabine est administrée *per os* ou par voie IV dans les leucémies lymphoïdes, la cladribine en perfusion IV continue pendant sept jours dans les leucémies à tricholeucocytes.

Antipyrimidiques

Les antipyrimidiques empêchent la synthèse des bases pyrimidiques et des désoxyribonucléotides.

Le **5-fluoro-uracile** inhibe la transformation de l'uracile en thymine par méthylation en 5. Il prend la place de la thymine dans le ribonucléotide correspondant et inhibe la synthèse de la thymidine. Il se forme successivement du 5-fluoro uridine monophosphate et du 5-fluoro déoxyuridine monophosphate. Le 5-fluorodéoxyuridine monophosphate inhibe la thymidilate synthétase pour laquelle il a une affinité mille fois supérieure à celle du substrat naturel, le déoxyuridine monophosphate. La synthèse de l'acide ribonucléique est arrêtée, la mort cellulaire survient par carence en thymine. La toxicité du 5-fluoro-uracile pour la cellule cancéreuse est attribuée à un manque de conversion du 5-fluoro-uracile en 5-fluorodihydro-uracile dans la cellule pathologique.

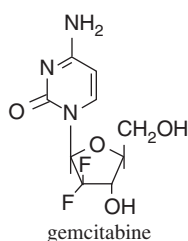


416 Chimiothérapie anticancéreuse

Le 5-fluoro-uracile est administré par voie intraveineuse en perfusion lente, dans les cancers du tube digestif et du foie, dans les cancers de l'ovaire et du sein.

Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie. Le 5-fluoro-uracile est sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Il est employé en crème dermique à 5 % dans les kératoses (*Efudix*).

La **gemcitabine**, *Gemzar*, est une difluoro-déoxycytidine.

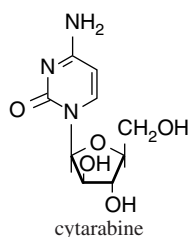


Elle inhibe la ribonucléotide-réductase. Elle est indiquée dans le cancer des bronches et le cancer du pancréas. Elle est métabolisée en difluoro-uridine inactive.

La **cytosine-arabinoside** ou cytarabine (*Aracytine*) est un nucléoside dans lequel le ribose a été remplacé par son isomère l'arabinose. La cytosine-arabinoside est activée en cytosine arabinoside monophosphate.

Elle inhibe la synthèse de la désoxycytidine et de l'acide désoxyribonucléique.

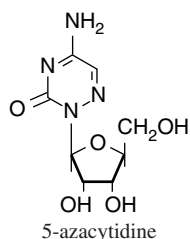
Elle entrave l'action des ADN polymérases.



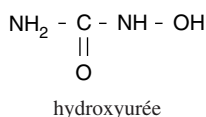
Elle est administrée par voie veineuse en perfusion lente dans les leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques.

La cytosine-arabinoside est désaminée et inactivée dans le foie en arabinofuranosyluracile. Elle est inscrite sur la liste de l'OMS.

Un proche analogue de la cytosine-arabinoside est la **5-azacytidine**.

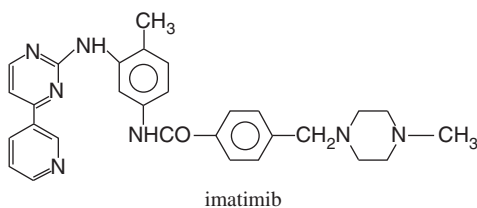


L'**hydroxyurée** ou hydroxycarbamide (*Hydrée*), comme la cytosine-arabino-side, inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique. Elle inhibe la ribonucléoside diphosphate réductase et empêche ainsi la formation des désoxyribonucléosides phosphates, précurseurs de l'acide désoxyribonucléique. Elle agit principalement sur les lignées sanguines en empêchant l'hématopoïèse.



Elle est administrée *per os* dans les leucémies myéloïdes chroniques, certaines polyglobulies et thrombocytémies et dans les splénomégalias myéloïdes. Bien absorbée par le tube digestif, elle est rapidement éliminée dans l'urine.

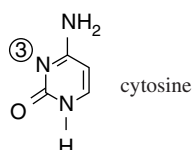
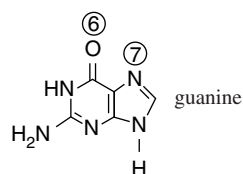
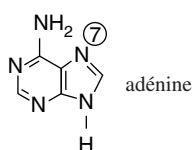
L'**imatinib** (*Glivec*), dérivé de la 2-phénylaminopyrimidine, inhibe la tyrosine kinase et les phosphatases. Il agit sur les récepteurs membranaires du *Stem Cell Factor* et du *Platelet Derived Growth Factor*. Il entraîne l'apoptose des cellules leucémiques dites Bcr-Abl positives. Il est administré *per os* dans les leucémies myéloïdes chroniques et dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. Il est bien absorbé, lié aux protéines plasmatiques à 95 %. Le principal métabolite actif est un dérivé pipérazine-déméthylé. L'imatinib provoque des nausées, de l'œdème des paupières, des crampes musculaires.



Agents alcoylants

Les agents alcoylants sont des molécules très réactives qui réagissent avec les acides nucléiques pour créer, par liaison de covalence, des pontages interbrins d'acides désoxyribonucléiques. Les cellules peuvent difficilement réparer les pontages en trop grand nombre et meurent. Les agents alcoylants sont électro-

philes et réagissent avec des centres nucléophiles qui se trouvent dans les acides nucléiques, plus particulièrement sur les bases adénine, guanine et cytosine. L'alcoylation concerne l'azote en position 7 de l'adénine, l'oxygène en 6 de la guanine et l'azote en position 3 de la cytosine.



D'autres centres nucléophiles se trouvent sur les enzymes, les lipides, les protéines et peuvent être alcoylés. Ainsi apparaissent des pontages entre acides désoxyribonucléiques et protéines.

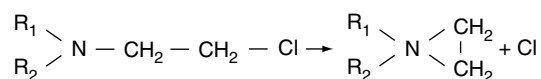
Les agents alcoylants sont mutagènes puisqu'ils modifient la structure des acides nucléiques. Ils bouleversent la réplication des chaînes d'ADN.

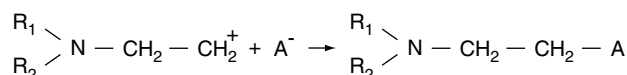
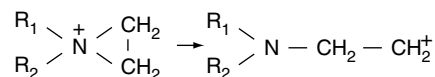
Les agents alcoylants peuvent être classés en moutardes à l'azote, phosphoramides, éthylène-imines et esters sulfoniques. Diverses autres substances semblent agir par alcoylation.

Moutardes à l'azote

De nombreuses moutardes à l'azote ont été synthétisées.

Les moutardes à l'azote sont cyclisées en ion imonium. Celui-ci est transformé en ion carbonium qui réagit avec le centre nucléophile A :

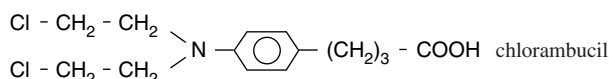
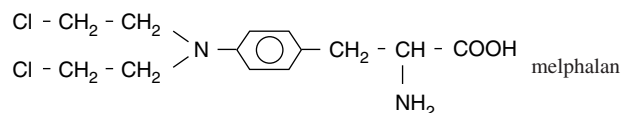
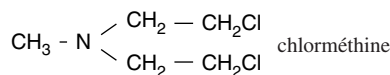




La réaction décrite ci-dessus est une monoalcoylation. Lorsque la moutarde à l'azote possède une deuxième chaîne chloroéthyle, elle est dite bifonctionnelle. La deuxième fonction s'attaque à un autre centre nucléophile et réalise ainsi un pontage entre deux guanines par exemple. Le pontage est intrabrin si les deux guanines sont sur le même brin d'acide désoxyribonucléique ou interbrins si chaque guanine est portée par deux brins homologues.

Le type des moutardes à l'azote est la **chlorméthine** (*Caryolysine*), très réactive, utilisée par voie intraveineuse dans un liquide de perfusion, en goutte à goutte, car elle attaque l'endothélium veineux et les cellules du tube digestif.

Le **melphalan** (*Alkéran*) et le **chlorambucil** (*Chloraminophène*) dérivent respectivement de la phénylalanine et de l'acide phénylbutyrique. Leur action est plus lente que celle de la chlorméthine. Ils peuvent être donnés *per os* sans atteinte de la muqueuse digestive. Le chlorambucil est inscrit sur la liste de l'OMS.

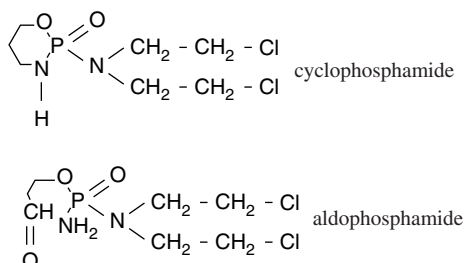


Ce sont toutes des substances hautement toxiques, sur les organes hématopoïétiques, sur les gonades (azoospermie, aménorrhée), sur l'embryon. Elles peuvent provoquer de l'alopecie et possèdent un effet immunosuppresseur.

La chlorméthine est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Les phosphoramides sont également des moutardes à l'azote ; le plus connu est le **cyclophosphamide**, *Endoxan*, qui n'est actif qu'une fois transformé en aldophosphamide par le foie. L'aldophosphamide est inactivé par des enzymes endocellulaires en carboxyphosphamide ou en cétophosphamide.

Le cyclophosphamide est administré *per os* ou par voie IV en perfusion. Il provoque la chute des cheveux.



Le cyclophosphamide est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

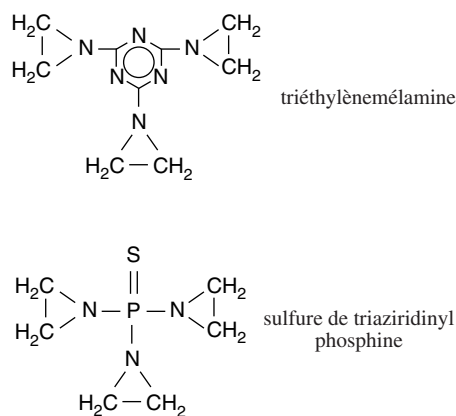
L'**ifosfamide**, *Holoxan*, isomère du cyclophosphamide, présente les mêmes propriétés. Il est activé par le cytochrome P 450.

Éthylène-imines ou aziridines

Les éthylène-imines ou aziridines sont des agents alcoylants car leurs molécules réagissent à la manière des ions carboniums formés par les moutardes à l'azote.

La **triéthylènemélatamine** a été tout d'abord proposée puis remplacée par le **sulfure de triaziridinyl phosphine** utilisé dans les cancers de l'ovaire et du sein.

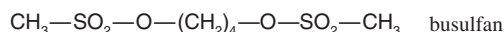
Le sulfure de triaziridinyl phosphine est administré par voie intraveineuse lente. Les effets hématopoïétiques et digestifs exigent une surveillance attentive du traitement.



La **mitomycine C**, *Amétycine*, est un antibiotique à fonction éthylène-imine alkylante, prescrite dans le cancer de la vessie.

Esters sulfoniques

Un seul dérivé des esters sulfoniques aux propriétés alcoylantes est retenu ici : le **busulfan**, *Myléran*. Le busulfan est un diester de l'acide méthane sulfonique et du butanediol-1,4.



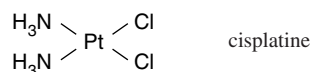
C'est un agent électrophile bifonctionnel.

Il agit principalement sur les lignées de la moelle sanguine. Il est administré *per os* dans la leucose myéloïde chronique, la maladie de Vaquez, les thrombocytemies.

Il provoque une atteinte des lignées germinales, la perte des cheveux et l'aplasie médullaire.

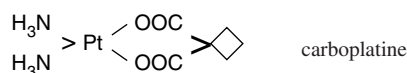
Fortement tératogène, le busulfan est contre-indiqué en cas de grossesse. Néanmoins, il est retenu parmi les médicaments essentiels de l'OMS.

De nouvelles molécules possédant la propriété de lier les brins d'acides désoxyribonucléiques entre eux sont à l'étude. Parmi elles, la plus curieuse est le **cis-dichlorodiammine platine (cisplatine, Cisplatyl)**.



Le cisplatine est indiqué dans les tumeurs du tractus urogénital. Son emploi est limité par des effets secondaires toxiques sur la fonction rénale et l'audition (acouphènes). Il est fortement émétisant.

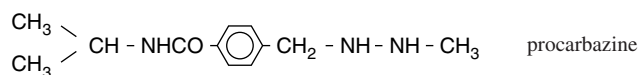
La poursuite des recherches des dérivés du platine a conduit au carboplatine, formé par combinaison du diammine platine et de l'acide cyclobutanedicarboxylique, sous forme cis.



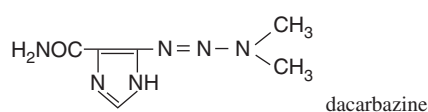
Le **carboplatine** (*Paraplatine*) agit selon le même mécanisme que le cisplatine. Il est indiqué dans les cancers de l'ovaire, les cancers à petites cellules du poumon, les cancers épidermoïdes, sa toxicité rénale serait moindre que celle du cisplatine.

L'**oxaliplatine**, *Eloxatine*, diaminocyclohexane, est indiqué dans les cancers colorectaux.

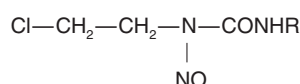
La **procarbazine** (*Natulan*), dérivé d'un inhibiteur de la mono-aminoxydase, la méthylhydrazine, serait métabolisée en un agent alcoylant. Elle est utilisée dans la maladie de Hodgkin. Elle est portée sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.



La **dacarbazine**, *Déticène*, dérivé de l'imidazole triazène, est, comme la procarbazine, un agent alcoylant donneur de méthyle, prescrit dans la maladie de Hodgkin et les mélanomes malins en perfusion intraveineuse.



Les **nitroso-urées** (carmustine, lomustine, semustine) de formule générale



seraient métabolisées en ion carbonium alcoylant. Les nitroso-urées sont de puissants agents mutagènes et cancérogènes mais semblent donner de bons résultats en clinique humaine.

La **carmustine**, *Bicnu*, la **lomustine**, sont administrées en cas de tumeurs cérébrales. Elles traversent la barrière hémato-méningée.

ANTIMITOTIQUES FUSORIAUX

La **colchicine** bloque la mitose cellulaire en métaphase. Elle dépolymérise une protéine contractile, la tubuline qui entre dans la constitution des microtubules le long desquels se déplacent les chromosomes du fuseau au moment de la mitose. Elle n'est pas utilisée comme anticancéreux à cause de sa toxicité trop élevée sur le tube digestif, le foie, le rein, etc.

La **podophyllotoxine**, retirée de la résine de *Podophyllum peltatum*, Berbéridacée, présente des propriétés analogues et se fixe rapidement sur la tubuline. On utilise un dérivé d'hémisynthèse, le **téniposide** dans la maladie d'Hodgkin, les tumeurs du cerveau et de la vessie. Donnée par voie intraveineuse lente, le téniposide provoque une leucopénie et une thrombopénie, des troubles digestifs et de l'alopécie.

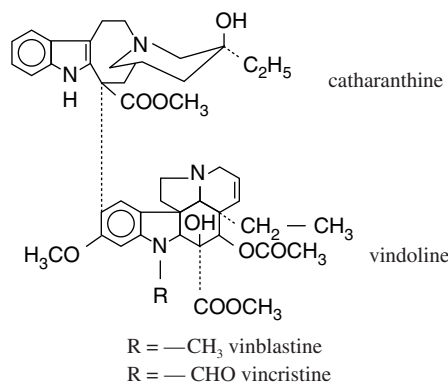
Dans la même classe des dérivés hémi-synthétiques de la podophyllotoxine, il est préconisé l'**étoposide**, *Vepeside*, dans les cancers métastatiques du testicule, les cancers bronchiques à petites cellules, les leucémies aiguës, la maladie de Hodgkin (lymphome). L'étoposide est administré en association avec d'autres anticancéreux. Il présente les mêmes effets secondaires que les autres dérivés de la podophyllotoxine.

On a reconnu que le téniposide et l'étoposide n'agissaient pas comme la podophyllotoxine par une action sur la tubuline. Ils bloquent la mitose au stade de la prophase par inhibition de la topoisomérase II et cassure des chaînes d'ADN.

Les alcaloïdes de la Pervenche, *Catharanthus roseus*, Apocynacée, la vinblastine et la vincristine, bloquent la mitose cellulaire en se fixant sur les microtubules qu'ils disloquent. Ils synchronisent la division cellulaire. Ils agiraient également sur la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Ils sont inhibiteurs du fuseau.

On utilise la **vinblastine** (*Velbé*) par voie IV lente dans la maladie de Hodgkin, les lymphosarcomes, les réticulosarcomes, les choriocarcinomes, les cancers mammaires. La **vincristine** (*Oncovin*) est administrée par voie intraveineuse dans les mêmes indications. La vinblastine provoque une importante leucopénie, des troubles digestifs, de l'alopécie. La vincristine est moins active sur la lignée blanche mais elle entraîne une alopécie. Relativement peu toxique, elle peut néanmoins induire des troubles neuromusculaires (pares-thésie, polynévrites). La vincristine est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

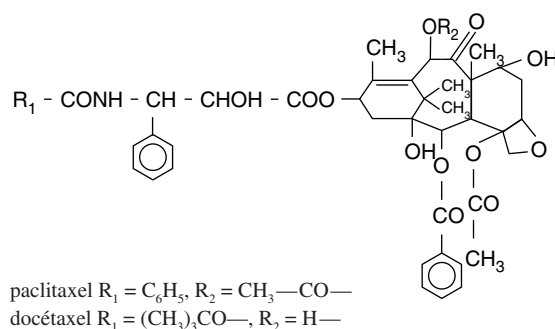
La vinblastine et la vincristine sont constituées de deux parties, la catharanthine et la vindoline, et diffèrent l'une de l'autre par une seule fonction portée sur le cycle vindolinique. La **vindésine**, *Eldesine* est le désacétyl vinblastine-amide. Elle agit par le même mécanisme que la vinblastine. Elle a les mêmes indications.



La **vinorelbine**, *Navelbine*, dans cette série, a été obtenue par hémisynthèse. Elle inhibe l'assemblage de la tubuline en microtubules. Elle est plus active que les autres alcaloïdes de la Pervenche et serait mieux tolérée. Elle est indiquée dans les cancers bronchiques «non à petites cellules» et les cancers du sein métastatiques.

Les dérivés du **taxane** constituent une nouvelle classe d'anticancéreux qui bloquent la mitose cellulaire en se fixant sur les microtubules, en favorisant leur formation et en inhibant leur assemblage indispensable au mécanisme de la mitose. Ce sont des diterpènes, l'un le paclitaxel retiré à l'origine de l'If du

Pacifique (*Taxus brevifolia*), l'autre le docétaxel provenant de l'If d'Europe (*Taxus baccata*, Taxacée) et obtenu par hémisynthèse (P. Potier, CNRS). Ce sont des stabilisants du fuseau.



Le **paclitaxel**, *Taxol*, insoluble dans l'eau, est administrée par voie IV en perfusion lente dans un solvant à base d'huile de ricin et d'éthanol (crémophor). Il est indiqué dans les traitements des cancers métastatiques de l'ovaire et du sein. Il doit être associé à des corticoïdes et des antihistaminiques H_1 et H_2 . On a observé des neutropénies réversibles, des neuropathies périphériques, des sensibilisations allergiques. Le paclitaxel est associé au célécoxib dans les myalgies et arthralgies.

Le **docétaxel**, *Taxotere*, soluble dans l'eau, est administré en perfusion IV. Il est indiqué dans le cancer du sein après échec d'un traitement cytotoxique. Il peut entraîner neutropénie, anémie, sensibilisations allergiques, rétention hydrique (œdèmes, ascite). La thérapeutique par les taxoïdes est à son début. On a évoqué la libération de cytokines, un éventuel effet antipaludique.

ANTICANCÉREUX DIVERS

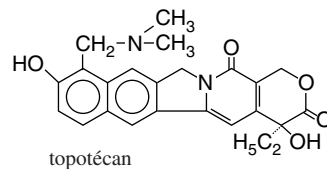
De nombreux anticancéreux n'entrent pas dans la classification précédente. À côté d'antibiotiques comme l'**actinomycine D** et la **daunorubicine** (*Cerubidine*) qui bloquent la synthèse de l'acide ribonucléique messager, on trouve la **bléomycine** dont le mécanisme d'action est une scission d'ADN et qui est utilisée dans les épithéliomas cutanés et les épithéliomas du pharynx, du larynx et des bronches.

La bléomycine induit des fibroses pulmonaires.

Les molécules d'actinomycine D et de daunorubicine, constituées de plusieurs noyaux aromatiques condensés, (anthracyclines), s'intercaleraient entre deux paires de bases dans la double hélice. Ces molécules joueraient le rôle de bases supplémentaires et entraîneraient une déformation de la structure de l'acide désoxyribonucléique. La progression de la polymérase de la chaîne d'ADN serait ralentie. La topoisomérase II est inhibée.

D'autres molécules s'intercaleraient, telles les doxorubicine, plicamycine, mitoxantrone, également inhibitrices de la topoisomérase II.

La camptothécine, retirée d'un arbre chinois, *Camptotheca acuminata*, Nyssacée, entraîne la rupture des chaînes d'ADN par inhibition de la topoisomérase I. Doués du même mécanisme, deux dérivés, le **topotécan**, *Hycamtin*, et l'**irinotécan**, *Campto*, sont indiqués dans les cancers chimiorésistants, le topotécan dans les métastases ovariennes, l'irinotécan dans les cancers colorectaux. Ils entraînent une dépression médullaire réversible et des troubles gastro-intestinaux : vomissements, diarrhées, etc.



L'**asparaginase**, enzyme d'origine microbienne, entraîne une diminution de l'asparagine du plasma et des tissus quand elle est injectée par voie veineuse. Or, si les cellules normales sont en mesure de compenser cette diminution, les cellules leucémiques, dépourvues d'asparagine synthétase, se trouvent privées d'asparagine et ne peuvent se développer. Malheureusement l'asparaginase, de structure polypeptidique, détermine des accidents allergiques et hépatiques.

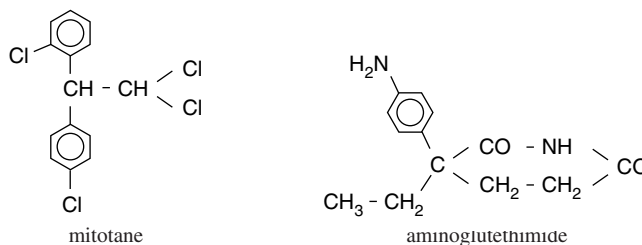
Les peptides analogues de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante LH-RH ont été proposés dans le cancer de la prostate avec métastases osseuses. Après administration de ces analogues qui ont un effet agoniste de la LH-RH, on observe une stimulation initiale puis une inhibition de la sécrétion de l'hormone gonadotrope. En deux à quatre semaines les taux sanguins de testostérone chez l'homme chutent au niveau atteint chez les castrats (1 mg/mL). Deux nonapeptides, la buséreléline (*Suprefact*) et la leuproréline (*Lucrin*, *Enantone LP*), deux décapeptides, la triptoréline (*Décapeptyl*) et la goséreléline (*Zoladex*) sont administrés par voie sous-cutanée, quotidienne (*Suprefact*, *Décapeptyl*, *Lucrin*), ou toutes les 4 semaines (*Enantone LP*, *Zoladex*). Par ailleurs, associées aux gonadotrophines, la buséreléline et la triptoréline déterminent la ponte ovulaire en vue d'une fécondation *in vitro* et transplantation de l'embryon (*Fivete*).

Les œstrogènes sont employées dans le traitement du cancer de la prostate et des cancers mammaires postménopausiques.

Les progestatifs sont préconisés dans les cancers de l'endomètre utérin.

Les corticoïdes à haute dose sont administrés dans les leucoses aiguës lymphoblastiques, les leucémies lymphoïdes chroniques, les hématosarcomes, les lympho- et réticulosarcomes.

Les anticorticoïdes sont utilisés dans les tumeurs des glandes surrénales. On connaît un dérivé du DDD (dichloro-diphényl-dichloroéthane), le **mitotane**, dit o.p. DDD, et l'**aminoglutéthimide**.



La **trétinoïne**, *Vésanoïd*, métabolite endogène du rétinol (vitamine A) induit une différenciation des cellules et inhibe leur prolifération dans les lignées hématopoïétiques transformées, notamment les lignées cellulaires de la leucémie myéloïde humaine. Le mécanisme d'action pourrait impliquer une modification de la liaison de la trétinoïne à un récepteur nucléaire (RAR) remanié par fusion avec une protéine appelée PML.

EFFETS SECONDAIRES

Les anticancéreux s'attaquent aux cellules en division rapide. Leur spécificité à l'égard des cellules cancéreuses n'est pas totale. De ce fait ces substances s'attaquent aussi aux tissus dont les cellules se renouvellent rapidement : cellules du système hématopoïétique, cellules du tube digestif, cellules des organes de reproduction et du fœtus, cellules du système pileux.

Les effets secondaires sont donc :

- sur le système hématopoïétique, une hypoplasie médullaire, une leucopénie, particulièrement de la lignée des granulocytes, une chute du nombre de globules rouges, une thrombocytopénie ;
- sur le tube digestif, l'attaque des cellules de l'épithélium digestif détermine de l'anorexie, des vomissements, des nausées ; des cytolyses hépatiques et digestives sont parfois observées ;
- sur les organes de reproduction, on observe des aménorrhées, de l'azoospermie ;
- sur le fœtus, de nombreux anticancéreux entraînent des malformations et sont contre-indiqués dans les états de grossesses pour éviter le risque tératogène ;
- sur la peau et les phanères, les effets cytotoxiques se manifestent par de la mélanodermie et de l'alopécie.

Certains anticancéreux sont vésicants et attaquent le revêtement cutané du patient ou du personnel hospitalier si, par mégarde, des gouttes de solution tombent sur la peau. La paroi de l'endothélium veineux est attaquée par des solutions trop concentrées. C'est pourquoi, il est conseillé, pour éviter les thromboses et les thrombophlébites, d'injecter la solution d'anticancéreux dans un goutte à goutte de liquide physiologique. L'injection malencontreuse hors de la veine provoque une irritation sous-cutanée intense. Il faut arrêter

immédiatement et favoriser la diffusion de l'anticancéreux par l'injection locale d'hyaluronidase et par réchauffement. La voie orale n'est conseillée que pour les produits qui n'attaquent pas les cellules des muqueuses digestives (risque de stomatite ulcéreuse).

L'attaque des acides nucléiques peut conduire à de l'hyperuricémie. Des posologies trop élevées peuvent avoir des répercussions cytotoxiques sur le foie, le rein, la vessie (cystites).

Certains anticancéreux ont des effets secondaires sur le système nerveux (entraînant des convulsions, des polynévrites, des dépressions psychiques), sur le système neurovégétatif (provoquant de la paralysie intestinale et de la rétention d'urine), sur le système musculaire (déterminant de la faiblesse musculaire).

De nombreux anticancéreux sont également immunosuppresseurs et diminuent la résistance aux infections microbiennes, ce qui exige une surveillance attentive de l'état général des malades.

Les anticancéreux peuvent susciter une résistance à leur égard. La glycoprotéine P entraîne la sortie des anticancéreux hors de la cellule cancéreuse : c'est le phénomène de « multi-drug resistance ». D'autres mécanismes sont aussi suggérés : une diminution de la perméabilité des cellules cancéreuses, une diminution de l'activation enzymatique des anticancéreux ou, encore, une augmentation de leur inactivation.

MÉTHODES D'ÉTUDE DES ANTICANCÉREUX

Les méthodes d'étude des anticancéreux consistent à évaluer l'action de ces substances sur des cellules cancéreuses, cultivées *in vitro*, greffées sur des souris. On apprécie les modifications cytologiques provoquées par les anticancéreux et le volume de la tumeur traitée par rapport au volume d'une tumeur non traitée.

Pour des raisons de commodité pratique, on a finalement choisi des tumeurs qui se greffent bien, se développent rapidement et tuent la souris. On estimera l'anticancéreux par le taux de survie de souris sur lesquelles ont été greffées des cellules cancéreuses.

Quatre tumeurs expérimentales sont successivement utilisées : la leucémie L 1210, la tumeur 256 de Walker, la leucémie ascite de Dunning, l'adénocarcinome mammaire 755.

Si l'anticancéreux à l'essai n'est pas actif sur la leucémie L 1210, on passe à la tumeur de Walker, s'il est encore négatif on essaie la leucémie ascite de Dunning, puis enfin l'adénocarcinome mammaire 755.

Ces quatre tests auraient permis de sélectionner l'ensemble des anticancéreux utilisés en thérapeutique. À elle seule la leucémie L 1210 répond positivement à 90 % des anticancéreux connus.

La leucémie L 1210 a été induite par le méthylcholanthrène chez la souris. Elle est transmissible à certaines souches de souris (DBA/2, DBF/1). Une

seule cellule tumorale injectée à la souris, à la suite de sa multiplication exponentielle, la tue en 15 jours. À ce moment le nombre de cellules cancéreuses est de 10^9 . L'anticancéreux qui permet la survie des souris tue toutes les cellules cancéreuses. Statistiquement et selon la loi de Poisson, les souris survivantes présentent moins de 1 cellule tumorale par animal. Il existe une relation linéaire entre le nombre de jours de survie et le nombre de cellules tumorales injectées. L'injection IV de 10^6 cellules à la souris conduit à la mort en 5 jours. Le temps de doublement du nombre de cellules leucémiques est de 9 heures.

On cherche à l'heure actuelle à greffer des cellules de cancers humains sur des animaux immunodéprimés soit expérimentalement par thymectomie à la naissance, soit spontanément (race de souris nue dite nude dépourvue génétiquement de thymus). L'expérimentation devient difficile parce que ces animaux sont sensibles aux infections microbiennes intercurrentes. Malheureusement, la croissance des tumeurs humaines est lente sur ces souris.

D'autres cancers expérimentaux sont utilisés tels que la leucémie murine P 388 et les systèmes de clones de cellules tumorales humaines

Expérimentalement il a été montré que certains anticancéreux détruisaient les cellules tumorales exponentiellement en fonction de la dose tandis que d'autres, même pour de très fortes doses, ne détruisaient qu'une partie des cellules. Les premiers sont appelés «cycles-dépendants», les seconds «phases-dépendants».

Les médicaments cycle-dépendants agissent dans le cycle cellulaire indépendamment de la phase. On y trouve les agents alcoylants et les antibiotiques qui agissent sur l'ADN déjà formé.

Les médicaments phase-dépendants agissent pendant une phase du cycle. Les cellules qui ne sont pas dans la phase sensible survivent à l'administration de l'anticancéreux. Les antimétabolites qui agissent dans la phase S et les alcaloïdes de la pervenche qui agissent durant la mitose sont phase-dépendants.

Le 5-fluoro-uracile, antimétabolite, est néanmoins cycle-dépendant et non phase-dépendant car il agit pendant la phase S et en s'incorporant à l'acide ribonucléique pendant le reste du cycle.

On étudie également l'effet toxique des anticancéreux sur l'animal normal (souris, rat, chien, etc.). Le rapport de la dose active antitumorale à la dose toxique exprime le rapport chimiothérapique.

On cherche à améliorer l'efficacité du traitement anticancéreux en association des antitumoraux dont le mécanisme d'action est différent par exemple, antimétabolites des purines et antimétabolites des pyrimidines (méthotrexate et 6-mercaptopurine), ou antipyrimidine et antibiotique (cytarabine et daunorubicine), ou encore poisons fusoriaux et antifoliques (vincristine et méthotrexate).

Les travaux expérimentaux sont complexes, longs et délicats d'interprétation.

| ANNEXE

LOI ANTIDOPAGE DES SPORTIFS*

Stimulants

Adrafinil ;	Fenproporex ;
Amfépramone ;	Furfénorex ;
Amfétaminil ;	Heptaminol ;
Amiphénazole ;	Méclofénoxate ;
Amphétamine ;	Méfénorex ;
Benzphétamine ;	Métamphétamine ;
Cathine ;	Méthoxyphénamine ;
Chlorphentermine ;	Méthyléphédrine ;
Clobenzorex ;	Méthylphénidate ;
Clorprénaline :	Modafinil ;
Cocaïne ;	Nicéthamide ;
Cropropamide ;	Norfenfluramine ;
Crothétamide ;	Pémoline ;
Dimétamphétamine ;	Pentétrazol ;
Doxapram ;	Phendimétrazine ;
Éphédrine ;	Phenmétrazine ;
Étaphédrine ;	Phentermine ;
Éthamivan ;	Phénylpropanolamine ;
Éthylamphétamine ;	Prolintane ;
Fencamfamine ;	Strychnine ;
Fénétylline ;	Terbutaline ;
Fenfluramine ;	et substances apparentées.

Narcotiques

Buprénorphine ;	Méthadone ;
Dextromoramide ;	Morphine ;
Diamorphine (héroïne) ;	Oxycodone ;
Fentanyl et dérivés ;	Oxymorphone ;
Hydromorphone ;	Pentazocine ;
Levorphanol ;	Péthidine.

Cannabinoïdes

Haschich ;	Marijuana.

Stéroïdes anabolisants androgènes

Bolastérone ;	Nandrolone ;
Boldénone ;	Noréthandrolone ;
Clostébol ;	Oxandrolone ;
Dehydrochlorméthyltestostérone ;	Oxymestérone ;
Fluoxymestérone ;	Oxymétholone ;
Mestérolone ;	Stanozolol ;
Méthénolone ;	Testostérone* ;
Méthyltestostérone ;	et substances apparentées.

Bêtabloquants

Acébutolol ;	Métoprolol ;
Alprénolol ;	Nadolol ;
Aténolol ;	Oxyprénolol ;
Bisoprolol	Propranolol ;
Cartéolol ;	Sotalol ;
Carvédilol ;	Timolol ;
Esmolol ;	et substances apparentées.
Labétalol ;	

Diurétiques

Acétazolamide ;	Éthacrinique (acide) ;
Amiloride ;	Finastéride
Bendrofluméthiazide ;	Furosémide ;
Benzthiazide ;	Hydrochlorothiazide ;
Bumétanide ;	Probénécide ;
Canrénone ;	Spironolactone ;
Chlorothiazide ;	Triamtérène ;
Chlortalidone ;	et substances apparentées.

Classe de substances soumises à certaines restrictions

Alcool.	Corticostéroïdes.
Anesthésiques locaux.	Succédanés du plasma.

À cette liste, il faut ajouter l'érythropoïétine, la somatotropine, les gonadotrophines, l'insuline, les corticotrophines.

(*) Pour la testostérone, un échantillon sera considéré comme positif si l'administration de testostérone ou toute autre manipulation a pour résultat l'obtention d'un taux testostérone/épitestostérone dans les urines supérieur à 4.
Ces listes ne sont pas exhaustives.

EXERCICES

CHAPITRE 1. PARASYMPATHOMIMÉTIQUES

1. Quel est l'effet muscarinique de l'acétylcholine sur le système cardio-vasculaire?

L'acétylcholine agit en activant les récepteurs M_2 couplés à une protéine G_i . On observe une diminution de la force des contractions cardiaques, un ralentissement cardiaque, une vasodilatation périphérique et de l'hypotension. Sur le cœur les effets sont dits inotrope et chronotrope négatifs.

2. Après atropine l'acétylcholine a un effet cardio-vasculaire; lequel et quel est le mécanisme invoqué?

L'effet cardiovasculaire est de type hypertenseur avec augmentation de la force des contractions cardiaques, une accélération cardiaque et une vasoconstriction. Le phénomène s'explique par activation des récepteurs nicotiniques des ganglions et des fibres post-ganglionnaires sympathiques, de la médullo-surrénale avec libération d'adrénaline.

3. Détailler l'action centrale de l'acétylcholine sur le cortex, la moelle, les organes sensoriels.

L'acétylcholine stimule le cortex cérébral et le diencephale. Elle accroît les réflexes médullaires polysynaptiques par action sur les interneurons de la moelle. Elle diminue les réflexes monosynaptiques. Elle excite les chimiorécepteurs et les éléments sensoriels. Elle active les récepteurs muscariniques M_1 dans les synapses neurono-neuroniques.

4. Quelle est l'action de l'ésérine sur les fibres lisses?

L'ésérine est un parasympathomimétique indirect inhibiteur de l'acétylcholinestérase et des cholinestérases. Elle est dite anticholinestérasique. Elle permet l'accumulation d'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses parasympathiques. Elle entraîne une contraction des fibres intestinales, une augmentation du péristaltisme intestinal, une contraction du sphincter irien (myosis), une dilatation des fibres lisses vasculaires déterminant une hypotension artérielle.

5. La rivastigmine, le donépézil, la tacrine sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Quel est leur site d'action thérapeutique et quels sont les effets secondaires liés à leur mécanisme d'action commun?

Ces trois produits ont un site d'action central grâce à leur passage de la barrière hémato-méningée. Leur utilisation est le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Par leur effet cholinergique indirect, ils entraînent des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, salivation) liés à l'augmentation d'acétylcholine.

CHAPITRE 2. PARASYMPATHOLYTIQUES ET SPASMOLYTIQUES

1. Quels sont les effets de l'atropine sur les bronches et le tractus gastro-intestinal?

L'atropine prévient le bronchospasme à l'acétylcholine, est bronchodilatatrice et tarit la sécrétion bronchique. Sur le tractus gastro-intestinal, l'atropine tarit la sécrétion salivaire (sensation de sécheresse de la bouche), diminue la sécrétion gastrique et la sécrétion biliaire. Elle diminue le tonus et les mouvements péristaltiques du tractus gastro-intestinal et de la vésicule biliaire. Elle antagonise les effets contracturants de l'acétylcholine mais non de l'histamine.

2. Quelles sont les principales contre-indications des médicaments atropiniques?

Les médicaments atropiniques sont contre-indiqués dans le glaucome par fermeture d'angle et dans les rétentions d'urine par hypertrophie de la prostate.

3. Quelles sont les indications thérapeutiques de la scopolamine?

La scopolamine est associée à la morphine comme préanesthésique. Elle est anticholinergique avec une action centrale sur le système pallido-strié. À ce titre on l'a utilisée dans la maladie de Parkinson. Elle a une action antinauséeuse dans le mal des transports. Elle est présentée en dispositif transdermique : *Scopoderm*.

4. Par quel mécanisme l'oméprazole agit-il dans les ulcères gastro-duodénaux?

L'oméprazole diminue la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes de la muqueuse stomacale en inhibant l'ATPase membranaire qui induit l'échange entre l'ion potassium et l'ion hydrogène nécessaire à la formation de l'acide chlorhydrique. Il agit au stade ultime de la stimulation par l'acétylcholine, l'histamine, la gastrine. C'est un inhibiteur de la pompe à protons.

5. Distinguer les spasmolytiques neurotropes des spasmolytiques musculotropes. Donner un exemple dans chaque série.

Les spasmolytiques neurotropes sont des médicaments anticholinergiques qui diminuent les effets de l'acétylcholine. Ils lèvent les spasmes des coliques hépatiques, néphrétiques, diminuent les diarrhées spasmodiques. L'atropine est un spasmolytique neurotrope.

Les spasmolytiques musculotropes agissent en inhibant la phosphodiesterase, augmentent la teneur en AMP cyclique de la cellule et diminuent l'entrée du calcium dans la cellule. Ils lèvent les spasmes du tube digestif, des voies biliaires (coliques hépatiques), de l'uretère (coliques néphrétiques), des vaisseaux artériolaires, des bronches. La papavérine est un spasmolytique musculotrope.

CHAPITRE 3. SYMPATHOMIMÉTIQUES

1. Décrire les effets d'une stimulation adrénergique sur l'iris, le cœur, les vaisseaux, les glandes salivaires.

La stimulation adrénergique entraîne une contraction du muscle dilatateur irien d'où une mydriase active, une accélération et un renforcement des battements cardiaques, une contraction des fibres lisses des vaisseaux d'où vasoconstriction et hypertension, une sécrétion de salive épaisse et peu abondante.

2. Quel est le rôle du récepteur α_2 -présynaptique dans la transmission nerveuse noradrénergique?

Ce rôle est important dans le système sympathique du cerveau. Le récepteur α_2 est couplée à une protéine G_i , d'où diminution de l'activité de l'adénylcyclase et diminution de l'AMPc cellulaire.

Stimulé, le récepteur α_2 -présynaptique inhibe la sécrétion de noradrénaline dans la synapse : exemple l'effet de la clonidine.

Inhibé, le récepteur α_2 -présynaptique stimule la sécrétion de noradrénaline dans la fente synaptique : exemple l'effet de l'yohimbine.

3. Distinguer les récepteurs adrénergiques β_1 , β_2 et β_3 .

Les récepteurs adrénergiques β sont couplés à une protéine G qui stimule l'adénylcyclase et augmente la concentration d'AMPc dans le cytosol. Les récepteurs β_1 stimulés entraînent les effets cardiaques chronotrope et inotrope positifs, le relâchement des fibres lisses du tube digestif et la glycogénolyse musculaire. Les récepteurs β_2 stimulés entraînent la dilatation des bronchioles, le relâchement des fibres lisses des vaisseaux et de l'utérus. Les récepteurs β_3 stimulés induisent la lipolyse dans les adipocytes.

4. Quels sont les effets des agonistes β_2 -adrénergiques sur les bronches et sur l'utérus? Donner un exemple d'agoniste.

Les agonistes β_2 -adrénergiques entraînent une bronchodilatation et une diminution des sécrétions bronchiques. Leur effet est utilisé pour soulager la crise d'asthme. Ce sont des relaxants utérins, prescrits pour diminuer les contractions utérines prématurées de la grossesse. Ils sont dits « tocolytiques ».

Le salbutamol est utilisé dans l'asthme et dans les menaces d'accouchement prématuré.

5. Quel est l'effet antihypertenseur des agonistes α_2 -adrénergiques centraux?

Les agonistes α_2 -adrénergiques centraux inhibent la sécrétion de noradrénaline au niveau du bulbe. Ils entraînent un ralentissement cardiaque, une chute du tonus sympathique et une baisse du débit sanguin.

6. Quel est l'avantage des agonistes I_1/α_2 en regard des effets secondaires de la clonidine?

La rilménidine, la moxonidine induisent moins de somnolence et de phénomène de bouche sèche que la clonidine et pas de rebondissement tensionnel à l'arrêt brutal du traitement.

7. Quelles sont les indications thérapeutiques de la dobutamine?

La dobutamine possède un effet β_1 -adrénergique sur le cœur, surtout sur la force des contractions. Elle est administrée en perfusion intraveineuse lente dans l'infarctus du myocarde, les embolies pulmonaires graves. Elle est contre-indiquée dans les cardiomyopathies obstructives.

CHAPITRE 4. SYMPATHOLYTIQUES**1. Décrire les effets cardiovasculaires des adrénolytiques α_1 . Citer un adrénolytique α_1 type.**

Les adrénolytiques α_1 provoquent la chute de la pression artérielle accentuée en position verticale, ils inversent l'hypertension provoquée par l'adrénaline mais n'inversent pas l'hypertension provoquée par la noradrénaline, préviennent les arythmies par l'adrénaline ou la noradrénaline.

La prazosine est considérée comme l'antagoniste adrénergique α_1 type.

2. Quelle est l'indication thérapeutique de l'ergotamine, adrénolytique alpha, extraite de l'ergot de seigle?

L'ergotamine est sympatholytique à forte dose, mais sympathomimétique à faible dose. Elle est agoniste partiel des catécholamines et de la sérotonine. L'indication thérapeutique est la crise migraineuse, l'ergotamine étant associée à la caféine seule ou associée à la caféine et à un antihistaminique H_1 . Cette thérapeutique est symptomatique et empirique.

3. Quels sont les effets des bêtabloqueurs cardiosélectifs? Citer un β -bloqueur cardiosélectif.

Les β -bloqueurs cardiosélectifs ralentissent le cœur par une action inhibitrice sur le récepteur adrénergique β_1 . Ils agissent peu ou pas sur le récepteur adrénergique β_2 localisé dans la musculature lisse bronchique. Les β -bloqueurs cardiosélectifs présentent moins d'effets secondaires bronchoconstricteurs. L'acébutolol est un β -bloqueur cardiosélectif sans effet bronchoconstricteur, utilisé dans l'hypertension et les tachyarythmies.

4. Quelles sont les contre-indications du propranolol?

Le propranolol, bêtabloqueur type, est contre-indiqué dans l'asthme, l'insuffisance cardiaque non compensée par les digitaliques, les bradycardies, le bloc auriculo ventriculaire, l'ulcère gastro-duodénal en évolution. L'association aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) est à proscrire. L'association au vérapamil, antiarythmique de classe IV (inhibiteur des canaux calciques) est contre-indiquée : cette association entraîne une dépression cardiaque.

5. Décrire les effets du propranolol sur le cœur.

Le propranolol, inhibiteur des récepteurs β_1 -adrénergiques du cœur, abaisse la fréquence cardiaque et diminue la force des contractions cardiaques, en conséquence, il réduit la consommation d'oxygène par le myocarde. Il diminue le débit coronaire par inhibition de la dilatation coronaire. Il empêche les arythmies provoquées par les catécholamines et par les digitaliques. Le propranolol est donc antihypertenseur, antiangoreux, antiarythmique par son action de blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques. Il est bradycardisant.

CHAPITRE 5. SYMPATHOPLÉGIQUES**1. Quels sont le rôle et l'intérêt des inhibiteurs de la dopadécarboxylase ?**

La carbidopa et le benserazide, inhibiteurs de la dopadécarboxylase, bloquent la décarboxylation périphérique de la dopa, permettant un passage plus important de la dopa dans le système nerveux central pour sa biotransformation en dopamine dans le cas de la maladie de Parkinson.

2. Quels sont les effets pharmacologiques d'une déplétion des stocks de catécholamine par la réserpine ?

Les effets pharmacologiques sont l'hypotension, l'hypothermie, la ptose palpébrale pour les effets directs. On observe des troubles digestifs type diarrhée, par l'effet parasymphatique seul présent, par perte de l'effet sympathique.

3. Quel est le facteur limitant de la biosynthèse de la noradrénaline ?

Le facteur limitant de la biosynthèse de la noradrénaline est l'activité de l'enzyme tyrosine hydroxylase sous la dépendance de la teneur en noradrénaline du cytoplasme du neurone noradrénergique.

CHAPITRE 6. EXCITOGLANGLIONNAIRES ET GANGLIOPLÉGIQUES**1. Quelles sont les actions de la nicotine sur le système nerveux central ?**

La nicotine est un stimulant du système nerveux central. Elle provoque des tremblements et des convulsions. Elle désynchronise le tracé de l'électroencéphalogramme. Elle stimule la substance réticulée du mésencéphale. C'est un agoniste des récepteurs dits nicotiniques de l'acétylcholine. Les effets centraux de la nicotine sont supprimés par un ganglioplégique qui traverse la barrière hémato-méningée : la mécamylamine.

2. Quelle est l'action des ganglioplégiques sur la stimulation du système nerveux autonome par la nicotine ?

Les ganglioplégiques bloquent la transmission nerveuse au niveau des ganglions du système nerveux autonome. Sur l'intestin, la nicotine provoque une contraction violente par stimulation des ganglions parasymphatiques puis un relâchement par stimulation des ganglions sympathiques. Donnés préalablement, les ganglioplégiques suppriment les effets excitoganglionnaires de la nicotine.

CHAPITRE 7. ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX

1. Quels sont les stades de l'anesthésie générale ?

L'anesthésie générale s'installe progressivement. On distingue un stade d'analgesie, un stade d'excitation par inhibition des centres corticaux et perte de la conscience, un stade chirurgical caractérisé par une résolution musculaire et la perte du réflexe oculaire palpébral puis du réflexe pupillaire. À ce stade on maintient l'anesthésie sans passer à un stade toxique.

2. Quels sont les accidents de l'anesthésie générale ?

Les accidents peuvent être respiratoires, cardiaques, vasculaires :

- Accidents respiratoires : apnée, spasmes laryngés ou pharyngés, atelectasie (collapsus des alvéoles).
- Accidents cardiaques : syncope laryngoréflexe par stimulation du nerf trijumeau ; syncope adrénalinochloroformique : fibrillation cardiaque par sensibilisation à la noradrénaline par les anesthésiques volatils halogénés.
- Accidents vasculaires : choc anaphylactique avec hypotension, fuite plasmatique, hémocoagulation.

3. Quels sont les avantages du protoxyde d'azote en anesthésie générale ?

Le protoxyde d'azote est employé en mélange à 15 % d'oxygène pour obtenir une anesthésie légère. Il présente une induction d'anesthésie rapide et un éveil rapide. Il est bien toléré par les voies respiratoires et le cœur. Il est utilisé en association avec d'autres anesthésiques généraux, en relais.

4. Quel est le mécanisme d'action du propofol, anesthésique général par voie intraveineuse ?

Le propofol, ou di-isopropylphénol, administré par voie intraveineuse, entraîne rapidement une anesthésie générale de brève durée. C'est un activateur du récepteur gaba 1 et un inhibiteur des récepteurs des acides aminés excitateurs : acides aspartique et glutamique.

5. Quels sont les avantages des adjuvants de l'anesthésie générale ?

Les adjuvants de l'anesthésie générale, anticholinergiques, morphiniques, antiémétiques, curarisants, permettent de diminuer les doses de l'anesthésique général. Ils minimisent les risques de syncope, atténuent la phase d'excitation, permettent une bonne résolution musculaire et une diminution de la douleur au réveil.

CHAPITRE 8. HYPNOTIQUES

1. Décrire les effets centraux du phénobarbital.

Le phénobarbital entraîne la dépression du système nerveux central qui va de la sédation au coma. Il diminue l'excitabilité des centres nerveux. Il entraîne le sommeil, raccourcit le temps d'endormissement et la quantité totale de sommeil paradoxal. Il est anticonvulsivant. Il est potentialisé par l'alcool éthylique, les

neuroleptiques, la réserpine. Il antagonise les convulsions provoquées par la strychnine, la picrotoxine, le pentétilazol, la toxine tétanique.

2. Citer deux benzodiazépines hypnotiques. Expliquer le mécanisme de leur action.

Le nitrazépam et le flunitrazépam sont des benzodiazépines indiquées comme hypnotiques. Ils procurent un sommeil qui conserve l'activité onirique. Ils dépriment la formation réticulée du mésencéphale. Ce sont des ligands du récepteur Gaba A. Stimulé par les benzodiazépines, le récepteur Gaba A entraîne une hyper-polarisation de la membrane neuronale par ouverture du canal chlorure et une diminution de l'excitabilité nerveuse, d'où la sédation.

3. Quels sont les avantages du zolpidem, hypnotique dérivé des imidazopyridines?

Le zolpidem est un hypnotique agoniste du récepteur Gaba A comme les barbituriques et les benzodiazépines. Il respecte les différentes phases du sommeil, sommeil profond et sommeil paradoxal. Il n'entraîne pas le phénomène de somnolence au réveil comme les barbituriques, ni la perte transitoire de la mémoire comme les benzodiazépines (mémoire dite antérograde).

4. Citer deux dérivés des phénothiazines utilisées comme hypnotiques.

Les phénothiazines sont neuroleptiques, antihistaminiques H_1 et hypnotiques.

Les phénothiazines sont sédatives et induisent le sommeil. La prométhazine et l'alimémazine sont administrées par voie orale sous forme de sirop ou de comprimés.

CHAPITRE 9. ANTIÉPILEPTIQUES

1. Quel est le danger de surdosage de la phénytoïne?

La phénytoïne est un antiépileptique utilisé dans le grand mal. Sa posologie doit être bien ajustée. La phénytoïne est lentement absorbée par le tube digestif. Elle se lie aux protéines plasmatiques dans la proportion de 90 %. La phénytoïne est métabolisée par hydroxylation. Le système oxydatif est rapidement saturé. La concentration de la forme libre, seule active, augmente brutalement. La concentration sanguine active est de 5 à 15 microgrammes/mL de plasma, la concentration toxique de 20 à 30 microgrammes/mL. En cas de surdosage on observe des tremblements, des troubles de la coordination motrice, de l'agitation, de la confusion et des difficultés d'élocution.

2. Préciser les indications de la carbamazépine.

La carbamazépine est un iminodibenzyle, proche de l'imipramine, antidépresseur tricyclique. La carbamazépine est indiquée dans le grand mal épileptique, l'épilepsie psychomotrice. Elle est légèrement myorelaxante et tranquillisante. Elle est aussi indiquée dans les névralgies du trijumeau, les névralgies faciales.

3. Citer deux anticonvulsivants gabaergiques. Expliquer le mécanisme de leur action.

Le vigabatrin est un analogue du gaba qui inhibe la gabatransaminase ou gaba-T. Le valproate de sodium augmente le taux de gaba dans le cerveau par action sur la glutamate décarboxylase (GAD).

4. Décrire les effets indésirables d'un traitement prolongé par le phénobarbital.

Le traitement du grand mal épileptique par le phénobarbital doit être prolongé sinon les crises deviennent plus fréquentes.

On observe des effets secondaires : urticaire, éruptions cutanées, dermatites érythémateuses, œdèmes de la face et des paupières, douleurs articulaires dites rhumatisme barbiturique.

Le phénobarbital stimule l'alanine-synthétase qui contrôle la synthèse de l'acide amino-delta-lévilinique, premier stade de la synthèse des porphyrines : c'est pourquoi le phénobarbital est contre-indiqué dans les porphyries.

CHAPITRE 10. ANTIPARKINSONIENS

1. Quelle est la justification d'un traitement par les antiparkinsoniens anticholinergiques?

Dans la maladie de Parkinson les neurones dopaminergiques nigro-striataux sont atteints. L'équilibre entre les deux neuromédiateurs, acétylcholine et dopamine, est détruit en faveur de l'acétylcholine. L'abus des neuroleptiques, antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, reproduit les symptômes de la maladie de Parkinson : akinésie, hypertonie, tremblements. La scopolamine, le trihexyphénidyle, le bipéridène sont indiqués dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques et dans la maladie de Parkinson elle-même.

2. Par quel mécanisme la L-DOPA est-elle un antiparkinsonien?

Dans la maladie de Parkinson il y a un défaut de fonctionnement des neurones dopaminergiques de la substance noire. La dioxyphénylalanine (DOPA) traverse la barrière hématoencéphalique, est décarboxylée en dopamine dans le cerveau et permet un meilleur fonctionnement du système nigro-strié.

3. Quels sont les effets latéraux de la L-DOPA?

Les effets latéraux de la L-DOPA sont d'ordre :

1. digestif : nausées, vomissements ;
2. cardiovasculaires : hypotension orthostatique, arythmie (traitée par les β -bloqueurs) ;
3. psychiques : agitation, insomnie, anxiété, hallucinations, hypersexualité ;
4. neurologiques : dyskinésie choréiforme (traitée par la vitamine B₆, cofacteur de la dopadécarboxylase).

4. Quelles sont les contre-indications de la L-DOPA ?

La L-DOPA est contre-indiquée dans les affections cardio-vasculaires décompensées, dans les psychoses, les névroses, les insuffisances rénales et hépatiques.

5. En dehors de la L-DOPA, citer deux antiparkinsoniens à action dopaminergique.

La bromocriptine, l'amantadine, le lisuride sont des antiparkinsoniens à action dopaminergique, souvent associés à la L-DOPA pour en diminuer les doses et les effets latéraux.

CHAPITRE 11. MYORELAXANTS

1. Quelles sont les indications des myorelaxants? Citer deux myorelaxants.

Les myorelaxants sont des médicaments qui diminuent le tonus musculaire par une action au niveau des centres mésentéphaliques, bulbaires ou médullaires. Ils n'agissent pas sur la plaque motrice. Ils sont utilisés dans les états de contracture des muscles squelettiques, dans les spasmes musculaires douloureux d'origine traumatique (foulures, entorses) dans les affections neurologiques : hémiplegie, paraplégie spasmodique. La méphénésine, le baclofène, le thiocolchicoside sont myorelaxant.

2. Décrire le mécanisme de l'action myorelaxante du baclofène.

Le baclofène est un dérivé lipophile du gaba (parachlorophénylgaba). Il est agoniste des récepteurs Gaba B situés dans la moelle épinière. Il provoque une diminution des décharges des fibres motrices alpha et des fibres motrices gamma intervenant dans le circuit réflexe dit « boucle gamma ». Il entraîne de l'hypotonie et une paralysie flasque. Il potentialise les sédatifs : benzodiazépines, neuroleptiques, morphiniques.

CHAPITRE 12. CURARISANTS

1. Distinguer les curarisants antidépolarisants et les curarisants dépolarisants.

Les curarisants antidépolarisants ont été appelés pachycurares, curarimimétiques. Ils entrent en compétition avec l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice du muscle strié. Ils se fixent sur les récepteurs nicotiniques post-synaptiques de la plaque motrice et les rendent insensibles à l'acétylcholine. Le blocage de la conduction est levé quand la quantité d'acétylcholine dans l'espace sous-neural augmente par inhibition de l'acétylcholinestérase en présence d'ésérine ou de néostigmine. Le type en est la D-tubocurarine.

Les curarisants dépolarisants ont été appelés leptocurares, acétylcholinomimétiques. Ils prennent la place de l'acétylcholine dans les récepteurs nicotiniques post-synaptiques de la plaque motrice et entraînent une contraction brève des

fibres musculaires (fasciculations) puis une dépolarisation prolongée de la plaque motrice : ils résistent à l'action de l'acétylcholine-estérase. La dépolarisation étant prolongée la conduction neuromusculaire ne se fait plus. Le muscle reste paralysé. Le seul curarisant dépolarisant en usage est le suxaméthonium.

2. Quelles sont les indications thérapeutiques de la D-tubocurarine ?

La D-tubocurarine est indiquée comme adjuvant de l'anesthésie générale dans les interventions chirurgicales abdominales, endothoraciques, traumatisantes. Elle améliore la résolution musculaire et permet de réduire la profondeur de l'anesthésie.

3. Décrire les accidents provoqués par l'administration de curarisants antidépolarisants.

Les curarisants antidépolarisants peuvent entraîner une paralysie respiratoire, une hypopnée généralisée après curarisation, une hypotension par libération d'histamine à partir du foie, de la peau, du tissu conjonctif, un choc anaphylactique. Il faut disposer d'aide à la respiration artificielle lorsqu'on les utilise.

4. Citer deux curarisants antidépolarisants utilisés dans l'intubation trachéale.

Les curarisants antidépolarisants utilisés dans l'intubation trachéale sont des curarisants d'hémisynthèse qui présentent des fonctions ammonium quaternaire et sont dérivés du cycle stéroïde ou du cycle benzoisoquinoléine. Leur action curarisante est brève. On connaît le rocuronium, le mivacurium.

CHAPITRE 13. ANALGÉSQUES NARCOTIQUES

1. Quelles sont les conséquences de l'activation du récepteur mû des opioïdes ?

Le récepteur mû est activé par la morphine. Il est couplé à une protéine G_i qui inhibe l'adénylate-cyclase, diminue le taux d'AMPc, entraîne une ouverture des canaux potassiques et une fermeture de canaux calciques de la membrane axonale. On connaît deux sous-types du récepteur mû : le sous-type mû₁, qui, activé, détermine l'analgésie et le sous-type mû₂ qui entraîne la dépression respiratoire et la constipation.

2. Citer et distinguer par un de leurs ligands les récepteurs des opioïdes.

On connaît les récepteurs mû, delta, kappa. Le récepteur mû a pour ligand spécifique la morphine ; activé, il détermine analgésie, euphorie, dépression respiratoire, constipation. Le récepteur delta a pour ligand spécifique la D-ala-D-leucine enképhaline (DADLE). Le récepteur kappa a pour ligand spécifique la kétocyclazocine. Les récepteurs delta et kappa, activés, déterminent l'analgésie.

3. Quel est le mécanisme de l'action des agonistes-antagonistes morphiniques ? Donner deux exemples.

Les agonistes morphiniques déterminent une analgésie et une dépression respiratoire par activation des récepteurs mû. Les antagonistes morphiniques

antagonisent l'analgésie et la dépression respiratoire. Certains morphiniques sont agonistes-antagonistes, c'est-à-dire qu'ils provoquent l'analgésie avec peu de dépression respiratoire. On attribue cette double propriété à une activation différentielle des récepteurs des opioïdes. On connaît la cyclazocine, le nubain, la buprénorphine.

4. Quels sont les effets secondaires de la morphine sur la respiration, le transit intestinal, l'œil ?

La morphine diminue la sensibilité du centre respiratoire au gaz carbonique. Elle déprime la respiration, provoque l'apparition du rythme respiratoire dit de Cheyne-Stokes. Elle ralentit le transit intestinal et entraîne une constipation tenace.

Elle détermine une contraction des fibres musculaires du sphincter irien et un myosis « en tête d'épingle ».

5. Quel est le mécanisme de la pharmacodépendance aux morphiniques ?

Les morphiniques déterminent un déplacement d'endorphines et une diminution de leur synthèse par l'organisme. Ils remplacent les endorphines sur les récepteurs des opioïdes. La synthèse protéique de ces récepteurs est diminuée par l'accumulation des substances morphiniques exogènes. L'interruption de l'administration de morphiniques entraîne la crise d'abstinence par manque d'endorphines sur les récepteurs des opioïdes.

6. Quelle est l'indication principale de la méthadone ?

La méthadone est un analgésique narcotique de synthèse dérivé de la diphenylbutanone. Elle est administrée par voie orale dans la cure de désintoxication à l'héroïne. Elle induit l'analgésie, la constipation, la dépression respiratoire, le myosis, mais elle entraîne une dépendance lente à s'établir et à disparaître. Cette dépendance, moins contraignante et moins débilatante que la dépendance à l'héroïne permet une reprise des activités sociales.

CHAPITRE 14. ANALGÉSQUES ANTIPYRÉTIQUES

1. Décrire les propriétés du paracétamol. Donner deux exemples d'association avec d'autres principes actifs.

Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine. Il inhibe la prostaglandine synthétase du cerveau. Il est analgésique, antipyrétique mais il n'est pas anti-inflammatoire. Il est associé à des analgésiques narcotiques comme le dextropropoxyphène ou la codéine, d'autres analgésiques antipyrétiques comme l'aspirine ; il est associé aux antihistaminiques H_1 , ou à la caféine.

2. Quel est le mécanisme de l'action antipyrétique de l'aspirine ?

L'aspirine empêche la formation de prostaglandines PGE_1 et PGE_2 , hyperthermisantes qui agiraient sur l'hypothalamus comme médiateurs de l'hyperthermie. Elle inhibe la transformation de l'endoperoxyde en prostaglandines par blocage de la prostaglandine synthétase. Elle accroît la déperdition de chaleur par vasodilatation cutanée.

3. Quelles sont les indications thérapeutiques de l'aspirine ?

L'aspirine est indiquée dans les états fébriles, les gripes, les céphalées, les névralgies, les douleurs inflammatoires en tant que analgésique antipyrétique, aux doses orales de 0,5 g.

À dose plus élevée elle est indiquée comme anti-inflammatoire dans les affections rhumatismales aux doses de 2 à 4 g par voie orale et par jour.

Elle est indiquée comme antiagrégant plaquettaire aux doses de 75 à 300 mg *per os* et par jour en prévention ou en traitement des thromboses artérielles.

4. Quels sont les effets secondaires de l'aspirine ?

À dose répétée, l'aspirine peut provoquer des hémorragies gastriques par contact direct avec la muqueuse gastrique. Elle entraîne parfois des vomissements, des bourdonnements d'oreille, une surdité passagère, des céphalées. Chez les asthmatiques elle peut provoquer des rhinorrhées et des bronchospasmes. Chez l'enfant, on a observé des accidents allergiques avec œdème de la glotte ; à forte dose, elle provoque des accidents d'alcalose et d'acidocétose et parfois des hyperthermies par découplage de la phosphorylation oxydative.

CHAPITRE 15. ANESTHÉSQUES LOCAUX

1. Décrire les modalités de l'anesthésie de surface, d'infiltration, de conduction.

Dans l'anesthésie de surface, l'anesthésique local est déposé sur les muqueuses oculaire, trachéale, urétrale, vaginale en cas de prurit de démangeaisons. Un eutectique de lidocaïne et prilocaïne traverse la barrière cutanée, détermine l'anesthésie cutanée et permet la ponction veineuse indolore chez l'enfant. Dans l'anesthésie d'infiltration, on procède par injection d'anesthésique plan par plan sous la peau (excision de kystes) dans la muqueuse gingivale (avulsion dentaire).

Dans l'anesthésie de conduction, l'injection de l'anesthésique autour d'un tronc nerveux détermine l'anesthésie de la région innervée située en aval : c'est l'anesthésie régionale.

2. Préciser le mécanisme d'action des anesthésiques locaux.

Les anesthésiques locaux agissent en stabilisant la membrane neuronale par diminution de la perméabilité aux ions sodium des canaux sodiques rapides voltage-dépendants et fréquence-dépendants. Cet effet est potentialisé par les ions calcium et magnésium. On observe également une diminution de la respiration cellulaire et de l'activité enzymatique. L'anesthésique local pénètre dans la cellule nerveuse sous forme non ionisée à travers les couches de myéline. À l'intérieur de la cellule la forme non ionisée se met en équilibre avec la forme ionisée.

3. Décrire les accidents provoqués par les anesthésiques locaux.

Les anesthésiques locaux sont très toxiques par voie intraveineuse, mais celle-ci n'est pas employée. Les muqueuses buccopharyngée, trachéale, bronchique,

urétrale et vaginale peuvent avoir un pouvoir d'absorption si élevé que l'administration locale équivaut à une administration par voie générale. On observe chez le patient de la pâleur, une perte de connaissance, des mouvements convulsifs de la tête et des membres, une mydriase, un pouls irrégulier. La mort peut survenir par arrêt respiratoire. Les patients traités par bêtabloqueurs ou par la quinidine sont particulièrement sensibles.

4. Donner les indications thérapeutiques de la lidocaïne.

La lidocaïne est un bon anesthésique de surface et de conduction, à action rapide et durable. Elle est aussi anticholinergique et ganglioplégique. Elle provoque de la bradycardie et de l'hypotension artérielle. Elle est anti-arythmique de la classe IB. On l'utilise dans l'anesthésie locale lors des examens endoscopiques de l'œsophage, de l'estomac, des bronches et de la vessie, en anesthésie d'infiltration locorégionale, en anesthésie péridurale, en rachianesthésie. Par voie intraveineuse elle est indiquée dans les troubles du rythme cardiaque, dans les arythmies ventriculaires de l'infarctus du myocarde et dans les arythmies induites par les digitaliques.

CHAPITRE 17. NEUROLEPTIQUES

1. Décrire l'action de la chlorpromazine sur le système nerveux central.

La chlorpromazine déprime le système nerveux central. Elle entraîne une inhibition psychomotrice, un ralentissement de la pensée, la neutralité émotionnelle et l'indifférence affective : la mimique est figée. Elle induit la catalepsie et une diminution du tonus musculaire. Elle déprime les potentiels évoqués par stimulation sensorielle. Elle entraîne une synchronisation de l'électro-encéphalogramme. Elle diminue l'agressivité. Elle est hypothermisante. Elle potentialise les hypnotiques, les morphiniques, les anesthésiques locaux, les curarisants. Elle antagonise les excitants centraux : amphétamine, cocaïne, caféine, mais non la strychnine et le pentétilazol.

2. Quel est le mécanisme d'action de la chlorpromazine ?

La chlorpromazine est un antagoniste dopaminergique D_2 . Elle se fixe sur les récepteurs dopaminergiques D_2 et elle les bloque. Elle inactive le système méso-limbique et le système nigro-striatal. Elle s'oppose aux effets de la dopamine et de la noradrénaline. Elle a aussi une action anticholinergique centrale.

3. Quelles sont les indications thérapeutiques de l'halopéridol ?

L'halopéridol est indiqué dans les états maniaques, les délires, les états schizophréniques, les hallucinations, aux doses de 5 à 10 mg par jour et par voie orale au début puis aux doses de 1 à 3 mg/j, *per os* en cure d'entretien. Il est déconseillé dans les mélancolies. On utilise le décanoate d'halopéridol administré par voie intramusculaire toutes les quatre semaines en tant que neuroleptique retard.

4. Préciser les effets latéraux de la chlorpromazine.

La chlorpromazine détermine une sécheresse des muqueuses, une hypotension orthostatique, de la somnolence, des vertiges, des ictères par cholestase et des réactions allergiques. Rarement elle détermine le syndrome mélin des neuroloptiques caractérisé par une hyperthermie, des tremblements, de la sudation, une hyperpnée. Le traitement par la chlorpromazine doit alors être immédiatement suspendu. Le syndrome malin est traité par un myorelaxant, le dantrolène.

La chlorpromazine, en traitement prolongé, induit l'apparition d'un syndrome parkinsonien traité par les antiparkinsoniens anticholinergiques comme le trihexyphénidyle. La chlorpromazine peut encore provoquer une galactorrhée et une hyperleucocytose.

5. Exposer le mécanisme d'action de la rispéridone et ses indications thérapeutiques.

La rispéridone est un antipsychotique dérivé du benzisoxazole antagoniste des récepteurs dopaminergiques D_2 comme les neuroleptiques mais aussi antagoniste des récepteurs sérotoninergiques $5HT_2$. Elle est indiquée dans les schizophrénies.

Ses effet extrapyramidaux sont rares.

6. Certains benzamides comme l'amisulpride ont un effet antidopaminergique particulier : lequel et conséquences?

À petite dose, certains benzamides bloquent préférentiellement le récepteur D_2 présynaptique avec augmentation de dopamine dans la fente synaptique d'où une utilisation dans les psychoses inhibitrices, type autisme. À forte dose, ils entraînent l'inhibition des récepteurs D_2 pré et postsynaptiques et un effet antipsychotique classique.

CHAPITRE 18. ANXIOLYTIQUES**1. Décrire le mécanisme d'action des benzodiazépines.**

Les benzodiazépines se fixent sur leur site dans les récepteurs Gaba A. Ces récepteurs se trouvent dans le cortex, l'hippocampe, le striatum, l'hypothalamus et le bulbe. Les benzodiazépines augmentent l'affinité du récepteur gaba-ergique pour le gaba. Le taux de gaba augmente dans le cerveau. La transmission gaba-ergique inhibitrice est facilitée. La stimulation du récepteur Gaba A détermine une hyperpolarisation de la cellule par ouverture du canal chlorure : les ions chlorures entrent dans la cellule.

2. Préciser les effets du diazépam. Quelles sont ses indications thérapeutiques?

Le diazépam est hypnotique, myorelaxant, anticonvulsivant. Il tempère les états de tension émotionnelle et psychique. Il diminue l'agressivité. Il est anxiolytique. Le diazépam est utilisé dans l'anxiété, les états d'agitation, les

troubles du comportement et du caractère, les accidents de l'alcoolisme et le mal épileptique.

3. Quelle est l'indication thérapeutique du clonazépam ?

Le clonazépam, benzodiazépine dérivée du nitrazépam présentant un cycle chloro-phényle, est utilisée en association avec les antiépileptiques. Son absorption est lente, sa demi-vie est comprise entre 32 et 38 heures, ce qui assure un long séjour dans l'organisme. Le clonazépam est donné par voie orale. La voie intraveineuse est indiquée dans les convulsions épileptiques.

4. Quelles sont les benzodiazépines utilisées en anesthésie générale ? Quel est leur antagoniste et par quel mécanisme d'action ?

Le diazépam, le midazolam, le flunitrazépam, administrés par voie intraveineuse lente, induisent le sommeil anesthésique. Le réveil de l'anesthésie est accéléré par injection intraveineuse de flumazénil, benzodiazépine dépourvue d'activité pharmacologique mais de plus grande affinité pour les sites récepteurs des benzodiazépines. Le flumazénil déplace les benzodiazépines sédatives de leur liaison avec le récepteur. C'est un antagoniste compétitif.

CHAPITRE 19. ANTIDÉPRESSEURS

1. Quel est le mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques ?

Les antidépresseurs tricycliques s'opposent en recaptage des neuroamines, noradrénaline, dopamine, sérotonine par les terminaisons nerveuses des neurones cérébraux. Le taux de neuroamines augmente dans la synapse. On observe une exaltation des effets noradrénergiques, un effet d'éveil par augmentation des catécholamines cérébrales libres, une augmentation de la teneur en sérotonine de l'amygdale.

2. Quelles sont les indications thérapeutiques de l'imipramine ?

L'imipramine est indiquée dans les dépressions endogènes, les mélancolies, les dépressions préséniles, les dépressions organiques, les algies rebelles neuropathiques. L'action de l'imipramine est lente à s'établir. Elle peut entraîner une inversion de l'humeur, une désinhibition et une libération explosive des tendances anxieuses qui peuvent conduire au suicide.

3. Expliquer la contre-indication imipramine-inhibiteurs de la mono-aminoxydase (IMAO).

L'imipramine inhibe le recaptage par les neurones des neuro-amines cérébrales. Les inhibiteurs de la mono-aminoxydase empêchent le métabolisme oxydatif de la noradrénaline, de l'adrénaline, de la sérotonine. L'association d'un IMAO et de l'imipramine conduit à un excès de neuro-amines centrales qui détermine des troubles toxiques : hyperthermie, délires, rigidité musculaire, coma convulsif transitoire ou mortel. Il faut laisser un intervalle de deux semaines au moins si l'on veut remplacer un IMAO par un antidépresseur tricyclique.

4. Distinguer, parmi les antidépresseurs tricycliques, les principes actifs sédatifs et non sédatifs. Citer deux exemples.

Les antidépresseurs tricycliques ont été classés en deux groupes : antidépresseurs sédatifs et antidépresseurs non sédatifs. Les antidépresseurs sédatifs permettent le sommeil, sont anxiolytiques. Le type en est l'amitriptyline. Les antidépresseurs non sédatifs stimulent l'humeur déprimée : ils sont thymoanaleptiques. Le type en est l'imipramine.

5. Distinguer la mono-aminoxydase A de la mono-aminoxydase B. Donner un exemple d'inhibiteur de chaque enzyme.

La mono-aminoxydase A reconnaît pour substrat la noradrénaline et la sérotonine, la mono-aminoxydase B les phénéthylamines : tryptamine, tyramine, dopamine.

L'iproniazide est un inhibiteur non réversible des mono-aminoxydases A et B, antidépresseur. La toloxatone, le moclobémide sont des inhibiteurs réversibles de la mono-aminoxydase A, antidépresseurs. La sélégiline est un inhibiteur de la mono-aminoxydase B utilisé dans la maladie de Parkinson.

6. Expliquer le mécanisme d'action des antidépresseurs sérotoninergiques sélectifs. Donner deux exemples.

Les antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques inhibent le recaptage de la sérotonine au niveau de la synapse sans intervenir sur les autres neuro-amines, noradrénaline, dopamine. Le taux de sérotonine en excès active les autorécepteurs somatodendritiques $5HT_{1A}$ et les autorécepteurs présynaptiques $5HT_{1B}$. L'augmentation de sérotonine dans la fente synaptique par ces antidépresseurs améliore les états dépressifs et les troubles obsessionnels. La fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, le citalopram, la sertraline appartiennent à cette classe d'antidépresseurs.

CHAPITRE 20. NOOANALEPTIQUES

1. Quels sont les effets centraux de l'amphétamine?

L'amphétamine accroît l'activité, stimule le centre respiratoire, détermine la désynchronisation du tracé électroencéphalographique, la réaction d'éveil et la réaction d'arrêt. Elle diminue le besoin de sommeil mais elle crée « une dette de sommeil ». Elle améliore l'élocution, la mémorisation, les facultés d'assimilation. Elle augmente l'activité physique et psychique. C'est un dopant. L'effet central de l'amphétamine est potentialisé par les antidépresseurs, antagonisé par les barbituriques et les neuroleptiques.

2. Quel est le mécanisme d'action de l'amphétamine?

L'amphétamine libère la noradrénaline et la dopamine des neurones noradrénergiques et dopaminergiques. Elle inhibe le recaptage de ces deux catécholamines et prend leur place dans les granules de stockage. L'action stimulante de l'amphétamine persiste après réserpine. L'alphaméthylparatyrosine qui inhibe la synthèse des catécholamines supprime l'action excitante de l'amphétamine.

3. Expliquer la propriété anorexigène de l'amphétamine.

L'amphétamine supprime la sensation de faim ce en quoi elle est anorexigène. Elle excite le centre de la satiété situé dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus. Elle inhibe le centre de la faim localisé dans l'hypothalamus latéral. On a recherché des substances dérivées de l'amphétamine anorexiantes sans être psychostimulantes. Ces substances ont été abandonnées à cause de leurs effets secondaires cardio-pulmonaires toxiques.

4. Donner les indications thérapeutiques du modafinil.

Le modafinil est un agoniste des récepteurs noradrénergiques α_1 centraux. C'est un nooanaleptique indiqué dans la narcolepsie et dans la maladie de GELINEAU caractérisée par un endormissement paroxystique avec perte du tonus moteur, cataleptique. Le modafinil accroît la vigilance mais n'affecte pas le sommeil naturel nocturne.

5. L'amphétamine entraîne chez les rongeurs des réactions de stéréotypie. Décrire ces réactions. Quel est le système aminergique activé par l'amphétamine?

Les réactions de stéréotypie sont des réactions de comportement répétitif : redressement vertical, lèchements et morsures des pattes, mâchonnements. L'amphétamine active le système dopaminergique.

CHAPITRE 21. PSYCHOSTIMULANTS**1. Expliquer les conséquences de l'effet inhibiteur des xanthines sur la phosphodiesterase cardiaque.**

Les xanthines et particulièrement la caféine et la théophylline inhibent les isoenzymes de la phosphodiesterase, laquelle hydrolyse l'AMP cyclique. Sous l'effet des xanthines, l'AMPc s'accumule dans la cellule myocardique et active la phosphorylase. La caféine et la théophylline accélèrent et renforcent les battements cardiaques, augmentent la consommation d'oxygène par le cœur, entraînent une dilatation des vaisseaux coronaires.

2. Citer et expliquer les indications thérapeutiques de la théophylline.

La théophylline et ses dérivés substitués en 7 sont de puissants analeptiques respiratoires et des spasmolytiques par inhibition de la phosphodiesterase augmentant ainsi la teneur en AMPc dans les cellules des fibres lisses des bronches et du tube digestif. La théophylline est stimulante du centre bulbaire respiratoire et détermine une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire. La théophylline et ses dérivés sont indiqués comme bronchodilatateurs dans l'asthme, comme anti-spasmodiques des voies biliaires et urétérales.

3. Quelle est l'indication thérapeutique du doxapram?

Le doxapram est un analeptique respiratoire par stimulation des centres bulbares respiratoires et des chimiorécepteurs cardio-aortiques et sino-carotidiens. Il est indiqué dans les insuffisances respiratoires, avec hypercapnie et hypoxie, dans les hypoxies de l'anesthésie générale et dans les comas toxiques

avec arrêt respiratoire. C'est un médicament de l'urgence respiratoire des services de réanimation.

4. Décrire le mécanisme d'action et les indications thérapeutiques de l'almitrine.

L'almitrine est un analeptique respiratoire par action sur les chémiorécepteurs carotidiens. Elle entraîne une augmentation de la pression partielle en oxygène et une diminution de la pression partielle en gaz carbonique du sang. Elle est utilisée dans l'insuffisance respiratoire et l'hypoventilation alvéolaire des bronchites chroniques obstructives. Associée à la raubasine, elle est indiquée dans les séquelles d'accidents ischémiques cérébraux et dans les vertiges cochléo-vestibulaires d'origine ischémique.

CHAPITRE 22. PSYCHODYSLEPTIQUES

1. Décrire l'action de la sérotonine sur le système nerveux central.

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, 5HT, injectée à dose faible dans les ventricules cérébraux induit le sommeil ou une sédation. À dose forte, elle provoque une augmentation de la motricité, une mydriase, des tremblements, des convulsions, un tracé d'éveil à l'électroencéphalogramme. Le lysergide, antagoniste de la sérotonine, détermine des hallucinations et des troubles de la personnalité proches de la schizophrénie.

2. Expliquer l'action anti-émétique des ondansétron, granisétron, tropisétron.

Les sétrons (ondansétron, granisétron, tropisétron) sont des antagonistes des récepteurs-canaux de la sérotonine $5HT_3$. Ces récepteurs sont situés dans le cerveau au niveau de l'aréa postrema et dans l'intestin grêle. Ils sont activés par la sérotonine qui entraîne une ouverture du récepteur-canal et passage des ions sodium et potassium d'où une dépolarisation membranaire. Lors de traitements par des anticancéreux cytotoxiques comme le cisplatine, la sérotonine est libérée des cellules chromaffines de l'intestin et va stimuler directement les récepteurs $5HT_3$ dans le cerveau, indirectement dans la muqueuse digestive par l'intermédiaire des afférences du nerf vague et provoquer des vomissements. Les sétrons antagonisent l'effet émétique des anticancéreux cytotoxiques.

3. Expliquer l'action antimigraineuse des sumatriptan et zolmitriptan.

Le sumatriptan et le zolmitriptan sont des agonistes du récepteur sérotoninergique $5HT_{1D}$ localisé dans les artères basilaires et piales du cerveau et des méninges. Le récepteur $5HT_{1D}$ est couplé à une protéine G_i qui inhibe l'adrényle-cyclase et entraîne une diminution d'AMPc dans le cytosol. La stimulation du récepteur $5HT_{1D}$ détermine une constriction des artères basilaires et piales ce qui lève la crise de migraine.

4. Quel est le mécanisme d'action du cisapride utilisé dans le reflux gastro-œsophagien?

Le cisapride active le récepteur sérotoninergique $5HT_4$ situé dans les ganglions myentériques du tube digestif. Ceux-ci libèrent de l'acétylcholine

qui stimule le péristaltisme intestinal et accélère la transit digestif. La vidange gastrique est plus rapide, le reflux œsophagien est supprimé.

5. Quel est le mécanisme anti-émétique du tétrahydrocannabinol ?

Le tétrahydrocannabinol retiré du chanvre indien, énébriant, est utilisé en thérapeutique sous la dénomination commune internationale (DCI) de dronabinol. Il est anti-émétique par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D_2 , comme le métoclopramide, de la série des benzamides neuroleptiques, et par antagonisme des récepteurs sérotoninergiques $5HT_3$, comme l'ondansétron ou le granisétron.

CHAPITRE 23. MÉTHODES D'ÉTUDE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

1. Décrire le test de l'open-field. Quelle est son utilité ?

L'open-field est un espace clos éclairé de façon homogène dont la surface est plus vaste que l'habitat normal de l'animal. Il est constitué d'un cylindre dont la paroi est peinte en noir et dont la section est divisée en secteurs peints alternativement en blanc et en noir. La souris explore l'espace mi-obscur et l'on note pendant un certain temps chaque traversée de secteur. Cette situation est légèrement anxiogène. Ce test d'exploration par la souris manifeste sa curiosité. Celle-ci est réduite par les anxiolytiques et les neuroleptiques.

2. Décrire le test de la tige tournante. Quelle est sa signification ?

La tige tournante ou rota-rod est un bâton maintenu horizontalement et qui tourne autour de son axe longitudinal. La vitesse angulaire est telle qu'une souris normale peut se maintenir indéfiniment sur le bâton. Sous dépresseurs, la souris ne peut se déplacer à la vitesse de rotation du bâton, se laisse porter et tombe. Pour un temps déterminé, on note le nombre de souris tombées. C'est un test d'incapacitation locomotrice.

3. Qu'appelle-t-on le test du désespoir ? Quel est son usage ?

Le test du désespoir ou test de la nage forcée consiste à maintenir des souris ou des rats dans un bain d'eau à 37°C. Les animaux nagent pour maintenir leur tête hors de l'eau puis s'immobilisent « par désespoir ». Les antidépresseurs raccourcissent les périodes d'immobilité. Ce test sert à rechercher les antidépresseurs.

CHAPITRE 24. CARDIOTONIQUES

1. Quels sont les effets des digitaliques dans l'insuffisance cardiaque ?

Les digitaliques bloquent la pompe ATPase Na^+-K^+ dépendante. Ils entraînent une entrée de Ca^{++} dans le myocarde et renforcent la contraction cardiaque. Ils induisent une bradycardie réflexe d'où un meilleur remplissage du cœur et une augmentation du volume d'éjection systolique.

2. Pharmacocinétique de la digitoxine.

L'absorption gastrointestinale est lente. La digitoxine se fixe sur la sérum-albumine. Par voie orale, la latence est de 2 heures, l'effet maximal de 10 heures, la demi-vie biologique est de 110 heures, la durée d'action de 10 jours. En effet, la digitoxine se fixe dans le foie, le rein, l'intestin, le myocarde. Elle est excrétée principalement par l'urine.

3. Indications thérapeutiques de la digitoxine et de la digoxine.

La digitoxine est indiquée dans les troubles du rythme cardiaque (tachycardie nodale, flutter, fibrillation auriculaire) et dans le traitement des insuffisances cardiaques. La digitoxine est prescrite par voie orale, en cure d'entretien aux doses de 0,4 à 0,8 mg/j. La digoxine est donnée dans les mêmes indications aux doses de 0,12 à 0,25 mg/j. La digoxine est d'un maniement plus facile que la digitoxine. Les cures de digitalisation doivent être discontinuées.

4. Quel est le danger d'un traitement thérapeutique par des digitaliques ?

Les cardiotoniques digitaliques ont une marge de sécurité étroite. Ils s'accumulent dans l'organisme. En cas de surdosage, on observe des troubles du rythme cardiaque : extrasystoles, rythmes bigéminés (systole + extrasystole) et même des blocs auriculoventriculaires. L'intoxication est favorisée par le calcium, retardée par le potassium.

5. Citer les inhibiteurs de la phosphodiesterase de classe III. Quel est leur mode d'action ? Quel est leur emploi thérapeutique ?

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de classe III sont l'énoximone (*Perfane*), l'amrinone, la milrinone (*Corotrope*). Ils agissent par inhibition de la phosphodiesterase du myocarde. Ils entraînent une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire et déterminent un effet inotrope positif sans effet chromotrope significatif. Ils diminuent la résistance vasculaire périphérique par vasodilatation. Ils sont réservés au traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive en perfusion intraveineuse lente.

CHAPITRE 25. ANTIARYTHMIQUES**1. Préciser le principe de la classification des antiarythmiques proposés par Vaughan-Williams et donner un représentant de chaque classe.**

Cette classification est fondée sur les modifications électrophysiologiques induites par les antiarythmiques.

Le groupe I comprend les stabilisants de membrane :

I A avec allongement de l'espace Q-T : quinine

I B avec raccourcissement de l'espace Q-T : lidocaïne

I C sans changement de l'espace Q-T : cibenzoline, flécaïnide.

Le groupe II comprend les β -bloquants : propanolol.

Le groupe III : ralentissement du courant potassique sortant : amiodarone.

Le groupe IV : inhibiteurs calciques : vérapamil.

2. Préciser les différences entre la période réfractaire absolue, la période réfractaire effective, la période réfractaire relative.

La période réfractaire absolue s'étend du potentiel de repos au potentiel de demi-repolarisation pendant les phases 0, 1, 2 et 3 ; la période réfractaire effective s'étend du potentiel de repos au potentiel seuil ; la période réfractaire relative s'étend du potentiel de demi-repolarisation au potentiel de repos pendant la phase 3.

3. La quinidine est indiquée dans les troubles de la rythmicité cardiaque : tachycardie paroxystique supraventriculaire, flutter, fibrillation auriculaire. Quels sont ses effets latéraux ?

La quinidine peut entraîner des accidents de sensibilisation allergique, des vomissements, des diarrhées, des accidents par surdosage : troubles visuels, dissociation auriculoventriculaire, bloc de branche, extrasystoles, tachycardie ventriculaire et des embolies par mobilisation d'un caillot de sang demeuré dans les oreillettes non fonctionnelles. En cas d'hypokaliémie, elle induit une tachyarythmie ventriculaire préfibrillatoire dite « torsades de pointe ».

4. Amiodarone : effets principaux et secondaires.

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III ; elle entraîne un ralentissement du courant potassique sortant. Elle allonge le potentiel d'action, diminue l'excitabilité cardiaque, diminue la conductance auriculo-ventriculaire, ralentit le rythme cardiaque. Elle freine l'activité α - et β -adrénergique. Elle est vasodilatatrice coronarienne. Ses effets secondaires comportent de la bradycardie et éventuellement des blocs de conduction. En cas de traitement continu prolongé, l'amiodarone détermine des pigmentations et des dépôts cornéens (lipofuchsines).

5. Indications du vérapamil antiarythmique de classe IV.

Les antiarythmiques de classe IV sont des inhibiteurs des canaux calciques lents des cellules myocardiques. Le vérapamil inhibe l'entrée de calcium dans la cellule myocardique. Il diminue l'automatisme et la conduction et allonge la période réfractaire. Par vasodilatation périphérique, il entraîne une tachycardie réflexe. Il est indiqué dans les tachycardies supraventriculaires, les flutters, les arythmies jonctionnelles ou auriculaires. Il est également prescrit dans le traitement de l'angor. Il ne faut l'associer ni aux β -bloquants ni aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

CHAPITRE 26. ANTIANGOREUX

1. Décrire les étapes de l'activation de la NO synthétase endothéliale (eNOS).

La NO synthétase endothéliale est constitutive (par opposition à la NO synthétase inductible dans l'inflammation). Elle est activée par l'acétylcholine, l'histamine. Elle se trouve dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Elle est calcium-calmoduline dépendante. Sous l'influence de eNOS, il se forme du monoxyde d'azote NO à partir de la L-arginine dans les cellules de l'endothélium vasculaire. Le NO diffuse immédiatement dans les cellules musculaires lisses sous-jacentes induisant l'activation de la guanylate cyclase

cellulaire. Le guanosyl monophosphate cyclique (GMPc) intracellulaire augmente, le calcium intracellulaire de la cellule musculaire lisse diminue. La cellule musculaire lisse se relâche. La vasodilatation s'installe.

2. Quels sont les effets hémodynamiques de la trinitrine?

La trinitrine entraîne une dilatation des artères coronaires soulageant ainsi la crise d'angor, une dilatation des vaisseaux de la face (rougeur), des vaisseaux cérébraux (céphalées) des vaisseaux systémiques (hypotension orthostatique), une tachycardie réflexe antagonisée par les β -bloquants. L'action de la trinitrine est attribuée à la formation de monoxyde d'azote NO ou d'un dérivé RNO, activateurs de la guanylate cyclase des myocytes artériels.

3. Donner les modes d'administration de la trinitrine.

En traitement curatif de la crise d'angor, la trinitrine est administrée par voie perlinguale sous forme d'une solution alcoolique à 1 % ou de dragées à croquer ou de comprimés à laisser fondre sous la langue. La muqueuse buccale absorbe immédiatement la trinitrine. Dans la prévention de la crise d'Angor, des formes retard sont proposées utilisant la microencapsulation dans des gélules à avaler ou encore des dispositifs transdermiques (patches), la trinitrine étant absorbée à travers la peau.

4. Citer deux antiangoreux inhibiteurs calciques de la série des dihydropyridines; expliquer leur action.

La nifédipine, la félodipine sont des inhibiteurs calciques de la série des dihydropyridines. Elles inhibent l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux par antagonisme du courant calcique lent à travers les canaux calciques. Leur administration prévient le spasme coronaire, détermine une augmentation du débit coronaire, une diminution de la post-charge ventriculaire par baisse des résistances périphériques vasculaires, une diminution de la pré-charge ventriculaire par une baisse du remplissage ventriculaire. Ils entraînent une redistribution du flux coronaire en faveur des zones ischémiées.

5. Le nicorandil est antiangoreux : par quel mécanisme agit-il?

Le nicorandil est un dérivé nitré du nicotinamide. Il est antiangoreux par un double mécanisme : 1) Il est activateur des canaux potassiques; l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants des fibres lisses vasculaires entraîne la sortie du potassium cellulaire, une hyperpolarisation membranaire, une diminution du calcium cellulaire d'où une vasodilatation coronaire. 2) Il entraîne l'augmentation de GMPc intracellulaire induite par les dérivés nitrés, une dilatation des veines et une diminution de la précharge ventriculaire.

CHAPITRE 27. ANTIHYPERTENSEURS

1. Définir l'hypertension artérielle HTA. Enumérer les principales classes d'antihypertenseurs. Citer un exemple dans chaque classe.

La pression artérielle normale est de 90 mm Hg à la diastole et de 140 mmHg à la systole. L'hypertension artérielle s'installe au-delà d'une diastole de 95 mmHg et d'une systole de 160 mmHg.

On reconnaît 1) les antihypertenseurs actifs sur le système adrénergique; exemple, les β -bloquants, propranolol, acébutolol, 2) les antihypertenseurs inhibiteurs calciques; exemple, la nifédipine. 3) les antihypertenseurs actifs sur l'enzyme de conversion; exemple, le captopril. 4) les antihypertenseurs antagonistes du récepteur AT_1 de l'angiotensine II; exemple, le losartan. 5) les diurétiques; exemple, l'hydrochlorothiazide.

2. Mécanisme d'action des antihypertenseurs à action centrale.

Les antihypertenseurs à action centrale sont des stimulants α_2 -adrénergiques comme la clonidine. Ils diminuent la sécrétion de noradrénaline dans la fente synaptique et la stimulation adrénergique centrale. Certains sont des agonistes des récepteurs de l'imidazoline comme la rilménidine.

3. Mécanisme d'action des dihydropyridines antihypertensives. Citer un exemple.

Les dihydropyridines inhibent l'entrée de calcium dans la fibre vasculaire, empêchent sa contraction, déterminent une vasodilatation et une diminution de la résistance vasculaire périphérique, une chute de la pression artérielle. Leur administration chronique diminue l'hypertension artérielle. Elle peut entraîner des vasodilatations périphériques qui se manifestent par des bouffées de chaleur, des rougeurs de la face, des céphalées. La nifédipine, *Adalate*, en comprimés à libération prolongée, est le chef de file de cette série. Elle n'agit pas sur le cœur, n'est pas antiarythmique.

4. Le récepteur AT_1 de l'angiotensine II : effets de son activation ; effets de ses antagonistes.

L'activation du récepteur AT_1 par l'angiotensine II entraîne la libération d'aldostérone, une vasoconstriction, la stimulation du système sympathique central et périphérique, la réabsorption tubulaire du sodium, l'activation du système rénine-angiotensine, le réflexe du barorécepteur central. Ses antagonistes, comme le losartan, le candésartan, le valsartan, inhibent l'activation du récepteur AT_1 . Ils sont actifs sur l'hypertension artérielle à rénine plasmatique élevée.

5. Quelles sont les associations les plus fréquentes d'anti-hypertenseurs?

D'une façon générale on associe deux anti-hypertenseurs dont les mécanismes d'action sont différents.

Certains β -bloquants sont associés à d'autres anti-hypertenseurs : l'aténolol est associé à la nifédipine, inhibiteur calcique; les sulfamides salidiurétiques sont associés à d'autres anti-hypertenseurs : l'hydrochlorothiazide est associé

1) au timolol β -bloquant et à l'amiloride, diurétique d'épargne potassique *Moducen*;

2) au losartan, antagoniste du récepteur AT_1 de l'angiotensine II, *Hyzaar*;

3) au valsartan, antagoniste du récepteur AT_1 de l'angiotensine II, *Nisisco*;

4) au captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, *Captea*;

5) à l'énalapril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, *Corenitec*; etc.

L'indapamide, diurétique de la série de la chlorthalidone, est associé au perindopril, *Preterax*.

CHAPITRE 28. DIURÉTIQUES

1. Décrire le mécanisme d'action des diurétiques de l'anse. Donner les indications thérapeutiques. Citer un médicament de cette série.

Les diurétiques de l'anse agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en empêchant la réabsorption du chlore et du sodium. De plus, ils augmentent la filtration glomérulaire et inhibent la réabsorption du sodium au niveau du segment proximal du tube contourné. L'urine formée, diluée, neutre, abondante est riche en sodium, potassium, chlore, bicarbonate.

Les diurétiques de l'anse sont indiqués dans le traitement des œdèmes et dans l'hypertension artérielle. Ils entraînent une baisse de la pression artérielle, une hyperuricémie, une hyperglycémie, une hypokaliémie et parfois une déshydratation. Le type en est le furosémide.

2. Qu'est-ce qu'un diurétique d'épargne potassique? Citer deux médicaments de cette série. Quelles en sont les indications thérapeutiques?

Un diurétique d'épargne potassique entraîne une diurèse aqueuse et sodée mais la diurèse potassique est diminuée. Les diurétiques d'épargne potassique sont 1) des antagonistes de l'aldostérone et s'opposent à la sortie du potassium, ou 2) des pseudo-antagonistes dont l'action persiste expérimentalement chez l'animal surrénalectomisé.

Dans le premier groupe, nous avons la spironolactone, dans le second groupe le triamterène et l'amiloride. La spironolactone est indiquée dans les cirrhoses ascitiques et œdémateuses, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'hyperaldostéronisme. Le triamterène est indiqué dans les œdèmes, les ascites et les cirrhoses. Il est associé aux diurétiques thiazidiques.

3. Indications thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Citer deux associations avec des antihypertenseurs.

Les diurétiques thiazidiques sont des sulfamides salidiurétiques dont le type est l'hydrochlorthiazide qui entraîne une diurèse chloro-sodée, une urine hypertonique et acide. Ils sont indiqués dans les œdèmes d'origine cardiaque, dans les œdèmes de la grossesse, dans l'hypertension artérielle, dans l'obésité. Ils sont souvent associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion antihypertenseurs : captopril et hydrochlorthiazide, ou aux β -bloquants antihypertenseurs : timolol et hydrochlorthiazide.

4. Quel est l'intérêt thérapeutique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique?

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont utilisés en plusieurs domaines thérapeutiques : sur le rein, tube contourné proximal et distal, où ils provoquent une diurèse aqueuse avec élimination du sodium, du potassium, des bicarbonates ; sur l'œil, où ils réduisent la pression intraoculaire dans le glaucome chronique ; sur le système nerveux central, où ils sont anticonvulsivants et réduisent l'œdème cérébral.

5. Quels sont les points d'action des diurétiques le long du néphron?

Au niveau du glomérule, les xanthines augmentent le débit plasmatique rénal et la filtration glomérulaire. Sur le tube contourné proximal, les diurétiques osmotiques (mannitol) diminuent la réabsorption de l'eau et provoquent la diurèse osmotique. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique empêchent la réabsorption des bicarbonates. Sur l'anse de Henlé, les salidiurétiques, les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption du sodium. Sur le segment de dilution, les salidiurétiques diminuent la réabsorption du sodium, l'acétazolamide réduit la réabsorption des bicarbonates.

Sur le tube distal, les salidiurétiques stimulent les échanges entre sodium et potassium et augmentent la kaliurie, les spironolactones et le triamtérène inhibent les échanges entre sodium et potassium et diminuent la kaliurie. Sur le canal collecteur, en absence d'hormone antidiurétique, l'urine reste hypotonique.

CHAPITRE 29. ANTICOAGULANTS

1. Sur quels facteurs de la coagulation agit l'héparine?

L'héparine se lie à une α_2 globuline du plasma, l'antithrombine III. Cette liaison accélère la neutralisation de la thrombine et inhibe les facteurs de coagulation activés : kallikréine, XIIa, XIa, IXa, Xa et VIIIa.

L'inhibition du facteur Xa empêche la transformation de la prothrombine en thrombine.

2. Les héparines de bas poids moléculaire ont une activité antifacteur Xa (effet anti-thrombotique) supérieur à l'activité antifacteur IIa (effet anti-thrombinique). Quelles sont leurs indications thérapeutiques? Citer une héparine de bas poids moléculaire.

Les héparines de bas poids moléculaire sont indiquées dans la prévention des thromboses veineuses après intervention chirurgicale (maladie thrombo embolique) par voie sous-cutanée.

Elles sont administrées dans la ligne artérielle d'un circuit d'hémodialyse pour éviter la formation de caillots dans le circuit extracorporel d'hémodialysés.

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire.

3. Sur quels facteurs de la coagulation sanguine agissent les antivitamines K? Quelle est la contre-indication absolue des antivitamines K? Pour quelles raisons?

Les antivitamines K inhibent la synthèse des facteurs II, VII, IX et X. Il en résulte une hypothyrombinémie.

L'action anticoagulante (*in vivo* et non *in vitro*) est révélée par un allongement du temps de coagulation. L'arrêt du traitement ramène ce temps à la normale.

Les antivitamines K sont contre-indiquées dans la grossesse.

Elles traversent le placenta et induisent des hémorragies néo-natales.

CHAPITRE 30. ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES —

1. Par quels mécanismes l'aspirine est-elle un antiagrégant plaquettaire?

L'aspirine inhibe l'agrégation plaquettaire par plusieurs mécanismes :

- 1) par une acétylation des enzymes de synthèse des prostaglandines et du thromboxane, inhibant leur synthèse ;
- 2) par inhibition de l'agrégation primaire déclenchée par l'adénosine diphosphate (ADP) tissulaire ;
- 3) par blocage de la phosphorylation oxydative intraplaquettaire.

2. Quelle est l'indication thérapeutique de la ticlopidine, antiagrégant plaquettaire?

La ticlopidine est indiquée dans la prévention des troubles thrombo emboliques en particulier chez les patients en circulation extracorporelle ou en hémodialyse chronique, sous surveillance de l'hémostase.

3. Quelle est l'indication thérapeutique du dipyridamole associé aux anti-vitamines K?

Le dipyridamole est un antiangoreux et un antiagrégant plaquettaire.

Antiangoreux, le dipyridamole est vasodilatateur coronarien, antiagrégant plaquettaire, il inhibe la phosphodiesterase de classe V et augmente le taux intraplaquettaire d'AMP cyclique qui s'oppose à l'agrégation des plaquettes sanguines.

Associé aux anticoagulants antivitamine K, le dipyridamole est indiqué dans la prévention de l'embolisation des valves cardiaques de prothèse.

CHAPITRE 31. HISTAMINE ET ANTIHISTAMINIQUES —

1. Citer trois effets périphériques de l'histamine et préciser les récepteurs impliqués.

L'histamine est contracturante des fibres musculaires lisses par stimulation des récepteurs H_1 : bronchoconstriction. Elle augmente la perméabilité capillaire par effet H_1 . Elle augmente la sécrétion du suc gastrique (acide chlorhydrique et pepsine) par effet sur les récepteurs H_2 . Elle est tachycardisante par effet H_2 .

2. Donner trois des principales indications des antihistaminiques H_1 de première génération.

Les antihistaminiques H_1 de première génération sont sédatifs, hypnotiques, antiallergiques, antinauséux. Ils sont indiqués dans l'insomnie (prométhazine), dans les manifestations allergiques, les rhinites, l'œdème de Quincke, l'eczéma, l'urticaire (dexchlorphéniramine), dans le mal des transports (diménhydrinate).

3. Conséquences de l'activation du récepteur H_2 sur le cœur, sur l'estomac, sur les mastocytes.

L'activation du récepteur H_2 induit la tachycardie, mise en évidence expérimentalement sur l'oreillette isolée de cobaye. Elle entraîne la sécrétion du suc gastrique de l'estomac expérimentalement et chez l'homme. Elle inhibe la libération d'histamine par les mastocytes.

4. Quelles sont les indications thérapeutiques des antihistaminiques H_2 ? Citer un antihistaminique H_2 .

Les antihistaminiques H_2 sont indiqués dans les ulcères gastriques et duodénaux, dans les hémorragies ulcéreuses de l'intestin, dans le syndrome de Zollinger-Ellison caractérisé par une sécrétion excessive de suc gastrique. La cimétidine, la ranitidine, la famotidine, la nizatidine sont des antihistaminiques H_2 .

5. Quels sont les médicaments prescrits dans le traitement de l'ulcère gastrique à *Helicobacter pylori*?

À la thérapeutique antiulcéreuse par les antihistaminiques H_2 on associe le traitement de l'infection gastrique à *Helicobacter pylori* par des antibiotiques comme l'amoxicilline (une pénicilline), la clarithromycine (un macrolide), la tétracycline ou encore le métronidazole. En effet, la neutralisation de l'acidité peut favoriser la prolifération microbienne.

On associe aussi un inhibiteur de la pompe à proton comme l'oméprazole à la clarithromycine et l'amoxicilline ce qui constitue une trithérapie des infections à *Helicobacter pylori*.

CHAPITRE 32. EICOSANOÏDES

1. Différencier les isoformes de la cyclo-oxygénase.

La cyclisation de l'acide arachidonique pour former les eicosanoïdes est due à un système enzymatique appelé cyclo-oxygénase. On distingue deux isoformes. La COX_1 est constitutive et se trouve dans les vaisseaux sanguins, l'estomac, le rein, les plaquettes sanguines; elle n'est pas inhibée par les corticoïdes.

La COX_2 est inductible par les cytokines. Son taux est multiplié par 10 à 80 dans les tissus enflammés, les macrophages. La COX_2 est co-exprimée avec la NO synthétase inductible. Elle est présente dans le cerveau et le rein. L'activation de COX_2 est inhibée par les corticoïdes.

2. Décrire les propriétés de la prostacycline.

La prostacycline PGI_2 est formée à partir de l'endoperoxide dans la paroi des vaisseaux sanguins. Sa demi-vie est brève (5 minutes). La prostacycline dilate les vaisseaux sanguins et inhibe l'agrégation des plaquettes sanguines.

3. Quels sont les effets des prostaglandines sur l'utérus? Applications thérapeutiques.

Les prostaglandines E et F sont de puissants ocytotiques facilitant l'accouchement. Les contractions utérines sont régulières. La dilatation du col est

normale. En début de grossesse les prostaglandines E et F provoquent l'avortement sans rétention placentaire. Le corps jaune est détruit. L'œuf est expulsé. L'effet lutéolytique est dû à une constriction des veines irriguant le corps jaune. À un stade plus précoce les prostaglandines empêchent la nidation de l'œuf.

La prostaglandine E₂, dinoprostone, est administrée en perfusion intraveineuse pour déclencher le travail chez la parturiente à terme ou pour provoquer un avortement thérapeutique.

4. Le misoprostol; application thérapeutique, effet secondaire, abus.

Le misoprostol est un dérivé de la prostaglandine E₁, laquelle diminue l'hypersécrétion gastrique déterminée par l'histamine ou la pentagastrine. Le misoprostol est indiqué comme protecteur de la muqueuse gastrique dans l'ulcère gastrique ou duodénal. Il entraîne des diarrhées. À haute dose et par voie orale, il est abusivement utilisé comme abortif.

CHAPITRE 33. ANTI-INFLAMMATOIRES

1. Quelles sont les principales actions de la bradykinine?

La bradykinine entraîne une vasodilatation, une hypotension, une augmentation de la perméabilité capillaire, une bronchoconstriction, une contraction des fibres lisses intestinales, une diapédèse et un chimiotactisme positif des polynucléaires, une sensibilisation à la douleur. Elle active la phospholipase A₂, la NO synthétase inductible, la cyclo-oxygénase.

2. Mécanismes de l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent par plusieurs mécanismes. Le principal est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par blocage de l'activation de la cyclo-oxygénase. Ils sont antagonistes des propriétés inflammatoires de la bradykinine. Ils sont analgésiques et antipyrétiques par antagonisme des prostaglandines.

3. Mécanisme de l'action des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des glucocorticoïdes de synthèse. Ils agissent en inhibant la réaction inflammatoire initiée par l'activation de la phospholipase A₂ membranaire. Ils empêchent la libération de l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines et leucotriènes. Ils induisent la formation d'une protéine appelée lipocortine qui se fixe sur la phospholipase A₂ et la rend inactive.

4. Qu'est-ce qu'un dermocorticoïde?

On appelle dermocorticoïde un glucocorticoïde destiné à être appliqué sur la peau dans les affections cutanées sous forme de pommade. On les utilise par voie locale seulement parce que leur effet minéralocorticoïde systémique entraînerait une rétention sodée. Ce sont des dérivés acétonides de la triamcinolone, de la fluocinolone, lesquelles présentent en position 16 et 17 des fonctions hydroxyles permettant la formation d'acétal.

5. Citer les principaux effets secondaires des glucocorticoïdes.

- 1) des accidents gastro-duodénaux : réveils d'ulcères gastriques par inhibition de la synthèse des mucopolysaccharides protecteurs de la muqueuse digestive ;
- 2) des effets métaboliques après un traitement prolongé : ostéoporose, bouffissures du visage, dépôts graisseux, œdèmes ;
- 3) une sensibilité aux infections par suite d'une dépression immunitaire ;
- 4) une aplasie de la corticosurrénale, par réduction de la synthèse d'ACTH ;
- 5) un état d'euphorie, des insomnies, une excitation mentale.

CHAPITRE 34. NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES ANTIBIOTIQUES

1. Distinguer l'action bactériostatique de l'action bactéricide des antibiotiques. Donner deux exemples.

Les antibiotiques bactériostatiques ralentissent ou inhibent la multiplication des germes bactériens. On définit une concentration minimale inhibitrice : CMI. Les antibiotiques bactéricides tuent les germes bactériens. On définit une concentration minimale bactéricide : CMB. Pour un antibiotique donné, une CMB proche de la CMI définit un antibiotique bactéricide. Lorsque la CMB est beaucoup plus élevée que la CMI, l'antibiotique est bactériostatique. Antibiotiques bactéricides : bêtalactamines, aminosides. Antibiotiques bactériostatiques : macrolides, cyclines.

2. Qu'appelle-t-on la résistance croisée aux antibiotiques?

La résistance aux antibiotiques peut être spontanée ou acquise. La résistance acquise peut concerner un antibiotique déterminé dans une classe. Le plus souvent la résistance acquise concerne plusieurs antibiotiques proches les uns des autres dans la même classe. La résistance acquise survient par mutation chromosomique ou par transfert plasmidique.

3. Dans quelles conditions peut-on ou non associer deux antibiotiques? Donner un exemple d'association synergique.

L'association de deux ou plusieurs antibiotiques est indiquée afin d'assurer une couverture antibiotique en urgence devant une infection à germes inconnus, afin de retarder l'apparition d'une résistance microbienne, afin de limiter des effets indésirables, afin d'établir une synergie.

Il faut associer deux antibiotiques bactéricides à mécanisme d'action différent ; action sur la paroi bactérienne : bêtalactamines ; action sur l'ARN de transfert ; aminosides. On associera ainsi une pénicilline à la gentamycine. L'association d'un antibiotique bactéricide à un antibiotique bactériostatique est à éviter, sauf cas particuliers.

CHAPITRE 35. BÊTALACTAMINES

1. Expliquer l'intérêt de l'association d'un inhibiteur de la bêtalactamase avec une pénicilline. Donner un exemple.

Les pénicillines présentent un cycle bêtalactame dans leur formule chimique. L'ouverture du cycle par une enzyme appelée bêtalactamase entraîne l'inactivation de l'antibiotique par les bactéries du tube digestif. On associe un inhibiteur de la bêtalactamase comme l'acide clavulanique à une pénicilline du groupe A comme l'amoxicilline (*Augmentin*) ou à une carboxypénicilline comme la ticarcilline : *Claventin*. Cette association accroît l'activité bactéricide de ces pénicillines.

2. Quel est l'intérêt des carbapénems? Citer un exemple.

Les carbapénems sont des bêtalactamines hémisynthétiques, résistant aux bêtalactamases. Leur spectre d'activité est large. Ils sont actifs sur les germes Gram positif et négatif, résistant à d'autres antibiotiques dans les maladies infectieuses nosocomiales. L'imipénem, associé à la cilastatine, qui empêche sa dégradation par le rein, est administré en perfusions intraveineuses.

3. L'ampicilline est une pénicilline à spectre élargi. Quel est son intérêt? Quelles sont ses indications? Citer d'autres pénicillines à spectre élargi.

L'ampicilline est une alpha-aminobenzylpénicilline. La fonction amine en alpha entraîne une stabilité à pH acide, dans l'estomac, et un élargissement du spectre d'activité antibactérienne. L'ampicilline est active sur les germes à localisation respiratoire, rénale, digestive et urogénitale. Elle est administrée dans les septicémies et les endocardites. Elle agit sur les cocci Gram positif et sur certains germes Gram négatif.

Dans la même classe on trouve la pivampicilline et la bacampicilline.

4. Quelles sont les indications de la méticilline? Citer une autre pénicilline du groupe M.

La méticilline appartient aux pénicillines du groupe M. Elle résiste à l'action des bêtalactamases mais elle est détruite dans le tube digestif. Elle est administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse dans les infections à staphylocoques. Appartiennent au groupe M, comme la méticilline, l'oxacilline, la cloxacilline, la dicloxacilline.

5. Quelles sont les céphalosporines prescrites dans les méningites bactériennes? Quelle est leur particularité pharmacocinétique?

La céfotaxime, la ceftizoxime, la ceftazidime sont des céphalosporines de troisième génération. Elles sont actives sur les cocci Gram positif, staphylocoques et streptocoques, sur les cocci Gram négatif, méningocoques et sur certains germes Gram négatif, *Hemophilus*. Elles traversent la barrière hémato-méningée, c'est pourquoi elles sont prescrites dans les méningites bactériennes.

CHAPITRE 36. AMINOSIDES

1. Quelles sont les indications de la gentamicine ?

La gentamicine est utilisée dans les infections urinaires. Associée aux bêta-lactamines, la gentamicine est active sur les germes Gram positif streptocoques et staphylocoques dans les septicémies, endocardites, pleurésies purulentes, péritonites. D'autres antibiotiques peuvent être associés à la gentamicine : polymyxines, quinolones comme l'acide nalidixique.

2. Expliquer les atteintes vestibulo-cochléaires, rénales et neuromusculaires des aminosides.

En cas de surdosage ou de traitement prolongés, les aminosides entraînent des accidents :

- atteinte vestibulocochléaire par destruction des cellules ciliées entraînant une hypo-acousie ;
- atteinte rénale par nécrose tubulaire aiguë suivie d'une réduction de la filtration glomérulaire ;
- blocage neuromusculaire par inhibition de l'acétylcholine des vésicules synaptiques préjonctionnelles de la plaque motrice, facilité par les anesthésiques généraux conduisant à un arrêt respiratoire.

Les sujets âgés et les insuffisants rénaux doivent être particulièrement surveillés. La gentamicine est contre-indiquée chez les myasthéniques.

3. Quelles sont les associations de la gentamicine avec d'autres antibiotiques ? En expliquer l'intérêt.

La gentamicine est associée aux bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines. Ces antibiotiques sont des bactéricides avec un mécanisme d'action différent. La gentamicine agit sur la traduction de l'ARN messager. Elle se fixe sur la sous-unité ribosomale 30S. Les bêta-lactamines inhibent certaines enzymes de la synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne, transpeptidases, peptido-glycane-synthétases chez les bactéries jeunes. L'action des bêta-lactamines qui altère la paroi bactérienne facilite la pénétration de la gentamicine jusqu'aux ribosomes.

Ces associations d'antibiotiques entraînent une synergie, retardent l'apparition d'une résistance, limitent les effets indésirables par réduction des doses administrées.

CHAPITRE 37. CHLORAMPHÉNICOL ET THIAMPHÉNICOL

1. Quelles sont les indications thérapeutiques du thiamphénicol ?

Le thiamphénicol est indiqué dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, dans les méningites à *Hemophilus*, les manifestations osseuses des brucelloses et dans les rickettsioses, comme le chloramphénicol. Il est également administré dans les bronchopneumopathies à germes multirésistants.

2. Quels sont les incidents et accidents des phénicolés ?

Les phénicolés, chloramphénicol et thiamphénicol, peuvent provoquer à forte dose une anémie sévère : érythroblastopénie, granulopénie, thrombopénie.

Cette anémie est réversible, le traitement doit être immédiatement arrêté. À retardement peut survenir une pancytopenie. La formule sanguine doit être surveillée pendant et après le traitement.

À la suite d'un traitement pour typhoïde, brucellose, à forte dose, un choc endotoxinique peut survenir par suite de lyse microbienne.

Chez le nouveau-né une toxicité a été attribuée à l'imaturité du foie et du rein : elle est appelée syndrome gris.

Des accidents de sensibilité cutanée et digestive sont signalés.

3. Citer les contre-indications des phénicolés.

Les phénicolés sont contre-indiqués chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 6 mois, chez les femmes enceintes et chez les sujets présentant des allergies aux antibiotiques phénicolés. Le traitement doit être réservé aux affections sévères.

CHAPITRE 38. CYCLINES

1. Quelles sont les indications de l'oxytétracycline et des autres cyclines ?

L'oxytétracycline, la doxycycline, la minocycline sont actives sur de nombreux germes, cocci Gram positif et négatif, sur les bacilles aérobies et anaérobies Gram positif, sur les bacilles Gram négatif, sur les rickettsies, mycoplasmes, leptospires, etc. Elles sont indiquées dans les états infectieux comme thérapeutique de substitution en cas de réactions allergiques aux bêta-lactamines. Elles sont prescrites dans les infections rhinopharyngées, pulmonaires, biliaires, dans les rickettsioses, brucelloses, dans les infections à chlamydiae et mycoplasmes.

2. Pour quelles raisons les cyclines sont-elles contre-indiquées chez les enfants de moins de huit ans ?

On a constaté une coloration jaune des dents (dyschromie dentaire) chez les enfants de moins de huit ans et chez les enfants de mères traitées par les cyclines. Cette coloration jaune passe progressivement au brun. Elle atteint les dents de lait.

3. Sous un traitement aux cyclines, il faut éviter l'exposition au soleil, pourquoi ?

Les cyclines absorbées entraînent une sensibilisation à la lumière solaire. Cette photosensibilisation se manifeste par un rash, éruption cutanée fugitive, par de l'urticaire et parfois des dermites.

CHAPITRE 39. MACROLIDES

1. Quelles sont les indications de la josamycine ?

La josamycine, macrolide, est active sur les cocci Gram positif et négatif, sur les bacilles Gram positif et négatif. Elle est indiquée dans les infections en otorhinolaryngologie, dans les infections broncho-pulmonaires, dans les infections dentaires, dans les infections de la peau, de l'appareil urogénital.

2. Citer des associations synergiques de l'érythromycine avec d'autres antibiotiques.

L'érythromycine présente une association synergique avec les aminosides et les cyclines. L'association érythromycine et tétracycline est synergique sur les staphylocoques, les streptocoques, les *Hemophilus influenzae*, les *Neisseria gonorrhoeae*, les *Chlamydiae* et les mycoplasmes.

3. Quelles sont les associations contre-indiquées avec l'érythromycine pour risques de torsades de pointe?

Certains médicaments donnent facilement des tachy-arythmies ventriculaires dites torsades de pointe : ce sont les dérivés de la quinidine, l'astémizole, anti-histaminique H₁, le cisapride, indiqué dans le reflux œsophagien. Leur association avec l'érythromycine est contre-indiquée à cause d'un risque majoré de torsades de pointes.

4. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont contre-indiqués lors d'un traitement par l'érythromycine : pour quelle raison?

Chez les patients traités par les alcaloïdes de l'ergot de seigle, tartrate d'ergotamine et dihydro ergotamine, l'administration d'érythromycine peut entraîner des ischémies.

5. Qu'appelle-t-on trithérapie pour le traitement de l'infection par *Helicobacter pylori*?

Les ulcères gastroduodénaux sont infectés par *Helicobacter pylori*. Les seuls inhibiteurs de la sécrétion gastrique, antihistaminiques H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons, entraînent un soulagement transitoire et n'évitent pas les récurrences d'ulcères gastro-duodénaux. Il faut éliminer *Helicobacter pylori* par une association clarithromycine, amoxicilline et oméprazole, dite trithérapie. On a également proposé la tétracycline et le métronidazole, les sels de bismuth associés aux inhibiteurs de la sécrétion gastrique.

CHAPITRE 40. POLYPEPTIDES CYCLIQUES**1. Quelles sont les indications et les formes pharmaceutiques de la polymyxine B et de la bacitracine?**

La polymyxine B est active sur les germes Gram négatif. La bacitracine est active sur les germes Gram positif. Ces deux antibiotiques sont restreints à la voie locale : la polymyxine B est associée aux glucocorticoïdes et à d'autres antibiotiques sous forme de gouttes auriculaires pour soigner les otites, sous forme de gouttes nasales, de pommades ou de tulles et sous forme de collyres. La bacitracine est appliquée en collyre ou en pommade dermique et gouttes auriculaires. Elle est administrée en pastilles à laisser fondre sous la langue.

2. Quels sont les incidents et accidents des polymyxines?

Des polymyxines, seule la colistine est administrée par une voie systémique, la voie orale. Les accidents et incidents ont fait abandonner cette voie pour les autres polymyxines. On a distingué des incidents comme des nausées et des

vomissements, des accidents allergiques, neurotoxiques et néphrotoxiques. Les accidents neurotoxiques sont des paresthésies des extrémités des membres, de l'ataxie, de la difficulté d'élocution, une fatigue généralisée. Les accidents néphrotoxiques se manifestent par de l'albuminurie, de la cylindrurie, de l'urémie et de l'oligourie.

CHAPITRE 41. RIFAMYCINES

1. Donner les indications de la rifampicine.

La rifampicine est active sur les bactéries Gram positif et de nombreux organismes Gram négatif. Elle est active sur le bacille tuberculeux. Elle accroît l'activité d'autres antituberculeux comme la streptomycine et l'isoniazide. La rifampicine est administrée, dans la tuberculose, par voie orale en un traitement prolongé pendant plusieurs mois en association avec l'isoniazide, la streptomycine, l'éthambutol ou le pyrazinamide. La voie intraveineuse est également prescrite.

La rifampicine est administrée dans les infections à germes sensibles (staphylocoques) ou en prévention de méningites à méningocoques.

2. Quelles sont les associations à la rifampicine dans la polychimiothérapie antituberculeuse?

En polychimiothérapie antituberculeuse, la rifampicine est associée à l'isoniazide, à la streptomycine ou à l'éthambutol, au pyrazinamide. Après deux mois de polychimiothérapie, seule l'association rifampicine - isoniazide est poursuivie neuf mois. Il existe des présentations pharmaceutiques associant rifampicine et isoniazide (*Rifinah*) et rifampicine, isoniazide, pyrazinamide (*Rifater*).

CHAPITRE 42. ANTIBIOTIQUES ANTIFONGIQUES

1. Quelles sont les indications de l'amphotéricine B?

L'amphotéricine B est indiquée dans les candidoses buccales (muguet), dans les candidoses intestinales, urinaires. Elle est également administrée dans les géotrichoses, les infections à *Torulopsis glabrata*. La voie orale et la voie intraveineuse sont utilisées. Des formes galéniques locales sont prescrites dans les candidoses vaginales, cutanéomuqueuses, cutanées et unguéales. Des lotions sont appliquées dans le pityriasis du cuir chevelu et dans l'eczéma séborrhéique à *Pityrosporon ovale*.

2. Donner deux exemples d'association antifongique de l'amphotéricine B.

L'amphotéricine B est associée à la flucytosine ce qui permet de réduire les doses. Elle est associée à la tétracycline par voie locale vaginale avec une triple action antibactérienne, antifongique, antitrichomonas.

QUINOLONES

1. Quelles sont les principales indications de quinolones?

Les quinolones sont actives sur les staphylocoques, les streptocoques, les gonocoques. Elles sont indiquées dans les infections urinaires, intestinales, l'urétrite gonococcique et les infections nosocomiales à germes Gram négatif.

2. Quels sont les effets secondaires des quinolones?

Les quinolones provoquent des nausées, des étourdissements, des crampes abdominales, des réactions allergiques et des réactions de photosensibilisation. Il faut éviter de les prescrire chez les enfants et les femmes allaitantes.

CHAPITRE 43. MÉDICAMENTS DE LA REPRODUCTION

1. Citer les indications thérapeutiques et les effets secondaires des androgènes.

Les androgènes et particulièrement la testostérone sont indiqués dans l'insuffisance sexuelle mâle : infantilisme, retard de puberté, hypogonadisme, stérilité. Ils peuvent bloquer la croissance, viriliser, entraîner une rétention hydrosodée, une involution testiculaire ou un adénome prostatique.

2. Quels sont les effets secondaires des stéroïdes anabolisants chez la femme?

Les anabolisants entraînent une masculinisation avec modification de la pilosité, du timbre de la voix, des troubles du cycle menstruel et des aménorrhées chez la femme. Ils peuvent provoquer des œdèmes de la face et des chevilles, des ictères par cholestase. Ils induisent parfois des nausées et de la somnolence.

3. Quelles sont les indications thérapeutiques de la cyprotérone, stéroïde antiandrogène?

La cyprotérone entre en compétition avec la dihydrotestostérone en se liant préférentiellement à son récepteur cytosolique. Elle est indiquée dans l'hirsutisme féminin et dans le traitement palliatif du cancer de la prostate. On l'a préconisée pour soigner les comportements sexuels masculins compulsifs.

4. Enumérer les indications thérapeutiques et les effets secondaires des œstrogènes chez la femme.

Les œstrogènes, œstradiol et éthinyl-œstradiol, sont indiqués dans l'insuffisance ovarienne, les troubles de la ménopause, contre la montée du lait. Ils entraînent une rétention d'eau et des sels, une surcharge pondérale, de l'œdème, des accidents vasculaires cérébraux et oculaires. Il peut se développer une hypertension, des métrorragies, un cancer génital pré-existant.

5. Quelles sont les indications thérapeutiques de la progestérone ?

La progestérone est indiquée dans les insuffisances lutéales, la stérilité, les métrorragies, l'hyperfolliculinie, le cancer du sein, les menaces d'avortement et les avortements répétés.

Par voie transcutanée, la progestérone est utilisée dans les mastopathies, la séborrhée, l'acné juvénile.

6. Le lévonorgestrel, progestatif, est préconisé comme « pilule du lendemain ». Expliquer son action.

Le lévonorgestrel est anticonceptionnel. Il inhibe l'ovulation, il ralentit les mouvements ciliaires de la muqueuse de la trompe, retarde la progression de l'œuf, empêche la nidation de l'œuf. Après un rapport sexuel non protégé, l'ingestion de lévonorgestrel à forte dose (2 x 0,75 mg) dans les 72 heures qui suivent évite la grossesse.

7. La mifépristone est une antiprogestérone. Quelle est son indication ?

La mifépristone est un stéroïde, ligand inactif qui entre en compétition avec la progestérone pour son récepteur. Elle est utilisée dans l'avortement thérapeutique, associée à un prostanoïde, généprost ou sulprostone.

CHAPITRE 44. CONTRACEPTIFS ORAUX**1. Distinguer les méthodes contraceptives combinées mono-, bi- et triphasiques.**

La méthode contraceptive combinée associe un œstrogène, l'éthinylœstradiol à un progestatif. La méthode monophasique consiste à administrer journellement, du 5^e jour qui suit les règles au 25^e ou au 26^e jour une association fixe d'éthinylœstradiol 30 ou 50 microgrammes à 0,5 à 2 mg d'un progestatif : noréthisterone, norgestriène, norgestrel.

Dans la méthode biphasique, le traitement est fait de deux séries de comprimés à des dosages différents légèrement croissant d'éthinylœstradiol (30 et 40 microgrammes) et d'un progestatif (1 et 2 mg).

Dans la méthode triphasique, le traitement est fait de trois séries de comprimés à des dosages d'éthinylœstradiol compris entre 30 et 40 microgrammes et des dosages croissant d'un progestatif, par exemple, 50, 70, 100 microgrammes de gestodène, par jour, pour 6, 5 et 10 jours respectivement.

2. Quelles sont les contre-indications des contraceptifs oraux ?

Les contraceptifs oraux sont contre-indiqués dans l'hypertension artérielle, les antécédents thrombo-emboliques, l'obésité, les déficiences hépatiques, les états psychiatriques à forme dépressive, les fibromes, les cancers. Ils sont à éviter avec les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la mono-aminoxydase, certains antibiotiques qui risquent de potentialiser leur toxicité hépatique.

3. Dans quelles circonstances les contraceptifs oraux peuvent-ils être inefficaces ?

Les contraceptifs oraux sont métabolisés par les enzymes hydroxylantes et les enzymes de conjugaison. Les médicaments inducteurs enzymatiques accroissent l'activité des enzymes du métabolisme des contraceptifs oraux. La dose d'œstrogène et de progestatif nécessaire pour bloquer la LH n'est pas atteinte. Le contraceptif perd son action. C'est le cas avec les antiépileptiques, phénobarbital et phénytoïne, avec des antibiotiques comme la rifampicine ou des anti-inflammatoires comme la phénylbutazone administrés en même temps que le contraceptif.

4. Quel est l'intérêt d'une réduction de la dose d'éthinyl-œstradiol dans les contraceptifs œstroprogestatifs ?

Les œstroprogestatifs dits minidosés ont moins d'effets secondaires que leurs prédécesseurs normodosés qui entraînaient des troubles cutanés, acné et pigmentation, des troubles endocriniens, aménorrhée et gonflement des seins, des troubles métaboliques, augmentation de l'appétit, surcharge pondérale.

CHAPITRE 45. CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE —**1. Citer les indications thérapeutiques et les limitations du méthotrexate.**

Le méthotrexate est un anticancéreux de la classe des antimétabolites. C'est un antifolique par inhibition de la dihydrofolate réductase. Il est actif sur les leucoses aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, sur les cancers mammaires et testiculaires. Comme il traverse la barrière placentaire il est contre-indiqué dans la grossesse.

Il est préconisé dans la polyarthrite rhumatoïde associé aux corticoïdes.

2. Quel est le mécanisme d'action du 5-fluoro-uracile ?

Le 5 fluoro-uracile est un anticancéreux antimétabolite de la série des antipyrimidiques. Il inhibe la transformation de l'uracile en thymine par méthylation en 5. Il prend la place de la thymine dans le ribonucléotide correspondant et empêche la synthèse de la thymidine. Il se forme du 5 fluoro-déoxyuridine monophosphate. La synthèse de l'acide ribonucléique est arrêtée. La mort cellulaire survient par carence en thymine.

3. Décrire le mécanisme d'action du cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide est anticancéreux de la classe des agents alcoylants. C'est un dérivé phosphoré cyclique qui, pour être actif, doit être transformé, par ouverture du cycle, en aldophosphamide. Il présente dans sa formule deux radicaux N chloroéthyle qui en font une moutarde à l'azote. On pense que le radical chloroéthyle est cyclisé en ion imonium puis transformé en ion carbonium qui réagit avec des centres nucléophiles. Il survient une alcoylation. Le cyclophosphamide, par ses deux radicaux chloroéthyle, est un agent alcoylant bi-fonctionnel. Il réalise des pontages intrabrins, interbrins sur les acides désoxyribonucléiques.

4. Donner les indications thérapeutiques et les effets secondaires des dérivés du platine.

Les dérivés du platine, le cisplatine (cis-dichlorodiammine platine) et le carboplatine lient les brins des acides désoxyribonucléiques. Le cisplatine est administré dans les tumeurs du tractus génital. Le carboplatine, formé de la combinaison du diammineplatine avec l'acide cyclobutanedicarboxylique, est moins toxique. Il est indiqué dans les cancers de l'ovaire, les cancers à petites cellules du poumon, les cancers épidermoïdes. Les dérivés du platine sont toxiques pour le rein. Ils sont fortement émétisants. Pour prévenir les vomissements on administre des antagonistes des récepteurs 5 HT₃ de la sérotonine : ondansétron, granisétron, tropisétron.

5. Citer les alcaloïdes de la Pervenche et leurs dérivés utilisés comme anticancéreux. Expliquer leur mécanisme d'action.

Les alcaloïdes de la Grande Pervenche, Catharanthus roseus, Apocynacée, anticancéreux, sont la vinblastine et la vincristine. Leurs dérivés sont la vindésine et la vinorelbine. Les alcaloïdes sont formés de deux parties, catharanthine et vindoline, sur l'une desquelles portent les modifications conduisant aux dérivés. Ces anticancéreux bloquent la mitose cellulaire en se fixant sur les microtubules qu'ils disloquent. Ils sont dits inhibiteurs du fuseau. Ils synchronisent la division cellulaire. Ils agiraient aussi sur la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

6. Quelles sont les indications thérapeutiques des dérivés du taxane, paclitaxel et docétaxel? Par quel mécanisme agissent-ils?

Le paclitaxel, insoluble dans l'eau, est administré dans un solvant à base d'huile de ricin et d'éthanol (crémophor). Le docétaxel est soluble dans l'eau. Les deux sont perfusés par voie veineuse. Ils sont indiqués dans les cancers du sein, après échec d'un traitement cytotoxique, dans les métastases des cancers du sein et de l'ovaire. Ils agissent en bloquant la mitose cellulaire. Ils se fixent sur les microtubules et empêchent leur assemblage. Ils sont dits stabilisants du fuseau.

7. Citer les anticancéreux inhibiteurs des topoisomérases I et II.

Les topoisomérases sont des enzymes qui agissent sur les brins des acides désoxyribonucléiques et permettent la modification de la topologie des chaînes d'ADN lors des réplication, transcription, réparation.

Les anticancéreux inhibiteurs de la topoisomérase I sont des camptothécines, irinotécan et topotécan. Les anticancéreux inhibiteurs de la topoisomérase II sont des dérivés de la podophyllotoxine, étoposide et téniposide, des antibiotiques anthracycliques comme la daunorubicine, la doxorubicine, la plicamycine qui, de plus, sont des agents intercalants. Leurs formules présentent des cycles aromatiques condensés. Ces molécules planes s'intercaleraient entre les paires de base de la double hélice des acides désoxyribonucléiques. La mitoxanthrone, dérivé de l'anthraquinone, est un intercalant de synthèse.

8. Quelle est l'indication thérapeutique des peptides analogues de la LH-RH? Citer deux ensembles.

Les peptides analogues de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante LH-RH sont indiqués dans le traitement du cancer de la prostate. En deux à quatre semaines, après une stimulation initiale on observe une inhibition de la sécrétion d'hormone gonadotrope, le taux de testostérone chute. Sont utilisés deux nonapeptides, buséréline et leuproréline et deux décapeptides, triptoréline et goséréline, par voie sous-cutanée.

9. Quel est le mécanisme d'action de l'imatinib *Glivec*?

Il agit sur les récepteurs membranaires du *Stem Cell Factor* et du *Platelet derived Growth Factor*. Il entraîne l'apoptose des cellules leucémiques dites Bcr-Abl positives. La tyrosine-kinase et les phosphatases sont inhibées.

| OUVRAGES CONSULTÉS

Précis de pharmacodynamie. G. Valette. Masson, Paris, 1972.

The pharmacological basis of therapeutics. L.S. GOODMAN, A. GILMAN. Mac GRAW-HILL, New York, 1996.

Abrégé de pharmacologie médicale. P. LECHAT et coll. Masson, Paris, 1990.

Pharmacologie moléculaire. Y. LANDRY, J.P. GIES. Arnette, Paris, 1993.

Pharmacology 4th edition. H.P. RANG, M.M. DALE, J.M. RITTER. Churchill, Livingstone, Edimburgh, 1999.

Human Pharmacology, Molecular to clinical. T.M. BRODY, J. LARNER, K.E. MINNEMAN. Mosby, Saint Louis, 1998.

Chimiothérapie anticancéreuse, mécanismes d'action des substances antitumorales. J.B. LE PECQ. Hermann, Paris, 1978.

Drug discovery and evaluation. Pharmacological assays. H.G. VOGEL, W.H. VOGEL. Springer, Berlin, 1997.

Guide de chimie thérapeutique. S. KIRKIACHARIAN. Ellipses, Paris, 1996.

Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutiques Y. LANDRY, J.P. GIES. Dunod, Paris, 2003.

Journaux spécialisés.

INDEX

Numerics

19 norstéroïdes, 400
2-amino-heptane, 32
5-azacytidine, 416
5-fluoro-uracile, 415
6-aminodopamine, 60
6-hydroxydopamine, 60
6-mercaptopurine, 414

A

Abboticine, 374
Acadione, 339
Acébutolol, 55, 261
Acénocoumarol, 290
Acépromazine, 166
Acétazolamide, 277
Acétylcholine, 3
Acétylcholinestérase, 10
Acétylsalicylate de lysine, 327
Acide
– arachidonique, 314
– clavulanique, 351, 355, 357
– étacrynique, 278, 279, 364
– flufénamique, 329
– folique, 413
– gamma aminobutyrique, 90
– hydroxy-5 indol acétique, 207
– méfénamique, 329
– nalidixique, 345, 387
– niflumique, 329
– tiaprofénique, 330
Actifed, 307
Actinomycine D, 424
Activateurs des canaux potassiques, 256
Acupan, 137
Adalate, 254
Adalate LP, 262
Adancor, 256
Addison (maladie de), 333
Adénylcyclase, 24, 30
Adépal, 406
Adiphénine, 175
Adjuvants d'anesthésie, 83
Adrafinil, 197
Adrénaline, 27
Adrénolytiques alpha, 45

Adrénolytiques bêta, 45, 51
Agents alcoylants, 412
Akineton, 103
Alcoylants, 417
Aldactazine, 276
Aldactone, 275
Aldalix, 276
Aldomet, 42, 261
Aldophosphamide, 419
Aldostérone, 259
Alfentanil, 133
Alfuzosine, 50
Alimémazine, 88, 306
Alkéran, 419
Allen et Doisy (test de), 396
Allodynie, 96, 123
Allopurinol, 355
Alminoprophène, 330
Almitrine, 204
Alphabungarotoxine, 120
Alphaméthyl dopa, 42, 261
Alphaméthylparatyrosine, 59
Alprazolam, 179
Alprostadil, 319
Altim, 338
Alupent, 36
Alzheimer (maladie de), 13
Amantadine, 106
Ambénonium, 12
 α -méthyl dopamine, 41
 α -méthyl noradrénaline, 41
 α -méthyl octopamine, 41
Amétycine, 420
Amfépramone, 196
Amikacine, 366
Amiloride, 277
Amines tricycliques, 186
Aminoglutéthimide, 425
Aminoglycosides, 362
Aminosides, 362
Amiodarone, 244, 253
Amisulpride, 170
Amitriptyline, 187
Amlodipine, 254
Amour et Smith (test de), 138, 144
Amoxicilline, 355
AMP cyclique, 20, 24, 30, 31, 199, 294, 300

472 Index

- Amphétamine, 41, 194
- Amphocycline*, 386
- Amphotéricine B, 384
- Ampicilline, 354
- Anabolisants, 392
- Anafranil*, 186
- Analgésiques
 - antipyrétiques, 140
 - narcotiques, 122
- Anandamide, 213
- Ancotil*, 386
- Androcur*, 393
- Androgènes, 392
- Anesthésie
 - d’infiltration, 146
 - de conduction, 147, 153
 - de surface, 146, 152
 - épidurale, 147
 - par inhalation, 79
 - par voie intraveineuse, 80
- Anesthésiques
 - généraux, 75
 - locaux, 146
- Anexate*, 81, 181
- Angiotensine II, 257, 259, 264
- Angor, 251
 - de Prinzmetal, 255
- Anhydrase carbonique, 268, 277
- Anisindione, 290
- Anneaux de trachée de cobaye, 44
- Anorexigènes, 196
- Anovulatoires, 404
- Ansatine*, 383
- Antabuse, 59
- Antagonistes de la morphine, 128
- Antalvic*, 133
- Antergan*, 304
- Antiagrégants plaquettaires, 293
- Antialdostérones, 265
- Antiangoreux, 249
- Antiarythmiques, 235
- Antibiotiques, 345
 - antifongiques, 384
 - polypeptidiques, 378
- Anticancéreux, 411
- Anticholinergiques, 16, 101, 184
- Anticholinestérasiques, 9
- Anticoagulants, 285
- Anticorticoïdes, 425
- Antidépresseurs, 183, 408
- Antiépileptiques, 92
- Antifoliques, 413
- Antihistaminiques, 299
 - H₁, 304, 424
 - H₂, 308
- Antihypertenseurs, 257
- Anti-inflammatoires, 324
 - non stéroïdiens, 326
 - stéroïdiens, 331
- Antimétabolites, 413
- Antimigraigneux, 209
- Antimitotiques fusoriaux, 413, 422
- Antiparkinsoniens, 99
- Antipsychotiques, 161, 209
- Antipurines, 414
- Antipyrétiques, 141
- Antipyrimidiques, 415
- Antispasmodiques, 16
- Antithermiques, 141
- Antivitamines K, 290, 369, 383, 387
- Antraféline, 144
- Anzemet*, 209
- Aorte isolée de lapin, 58
- Apomorphine, 106
- Appareil de Konzett et Rossler, 42, 43
- Apranax*, 330
- Aprikalim, 256
- Aracytine*, 416
- Area postrema, 127
- Arécoline, 7
- Aricept*, 13
- Art 50*, 340
- Artane*, 102
- Arthrite à l’adjuvant de Freund, 341
- Arythmie
 - à l’aconitine chez le cobaye, 247
 - à la K-strophantine, 247
 - ventriculaire chez le chien, 248
- Asparaginase, 425
- Aspégic*, 143, 327
- Aspirine, 141, 294, 327
- Asystolies, 226
- Atarax*, 175
- Aténolol, 55, 261
- Athymil*, 188
- Atorvastatine, 295
- ATP-ase sodium-potassium dépendante, 230, 268
- Atropine, 16
- Augmentin*, 355
- Avlocardyl*, 51, 243, 261
- Axepim*, 361

Azactam, 349
Azalides, 376
Azantac, 310
Azathioprine, 414
Azerty, 129
Aziridines, 420
Azithromycine, 376
Aztréonam, 349

B

Bacampicilline, 355
Bacitracine, 380
Baclofène, 110
Bambutérol, 36
Barbital, 87
Barbituriques, 80, 85
Barnetil, 170
Batrachotoxine, 121
Befizal, 296
Bénazapril, 263
Bendrofluméthiazide, 272
Bensérázide, 59, 105
Benzamide, 169
Benzathinepénicilline, 353
Benzocétamine, 188
Benzodiazépines, 81, 88
Benzothiadiazines, 265
Benzylpénicilline, 351
Bépridil, 255
β-Erythroïdine, 116
Bésilate d'atracurium, 117
Bêtabloquants, 51
Bétahistine, 304
Bêtalactamase, 351
Bêtalactamines, 349
Bétaméthasone, 337
Bétaxolol, 57
Bétazole, 304
Béthanéchol, 6
Betoptic, 57
Bézafrate, 296
Bicnu, 422
Bicuculine, 91
Bipénicilline, 353
Bipéridène, 103
Biscoumacétate d'éthyle, 290
Bisoprolol, 57
Bléomycine, 424
Blépharoptose, 162
Bradykinine, 325
Brétylium, 61

Bricanyl, 36
Bristopen, 353
Bromazépan, 177
Bromocriptine, 47, 106
Bronchodual, 37
Bronchospasme du cobaye, 311
Brufen, 329
Budésonide, 338
Buflomédil, 50
Bufofénine, 210
Bumétanide, 275
Bupivacaïne, 151
Buprénorphine, 130
Bupropion, 189
Burimamide, 308
Burinex, 275
Busérelène, 425
Buspar, 181
Buspirone, 181
Busulfan, 421
Butazolidine, 326
Buthiazide, 272
Butobarbital, 87

C

Caféine, 46, 198, 278
Cage
 – de Courvoisier, 218
 – de Warner, 218
Calciparine, 288
Camphre, 203
Campto, 425
Camptothécine, 425
Canaux potassiques, 256, 265
Candesartan, 264
Canrénoate de potassium, 276
Canrénone, 276
Captea, 263, 272
Captopril, 262, 272
Carbamate de propynylcyclohexyle, 89
Carbamazépine, 95
Carbaminoylcholine, 6
Carbapénems, 350
Carbénicilline, 356
Carbidopa, 59, 106
Carboplatine, 421
Cardiotoniques, 225
Carmustine, 422
Cartéolol, 55
Carvédilol, 56
Caryolysine, 419

474 Index

- Catapressan*, 33, 260
Cebutid, 330
Céfadroxil, 358
Céfalexine, 358
Céfalotine, 357
Céfamandole, 359
Céfépime, 361
Céfopérazone, 361
Céfotaxime, 360
Céfoxitine, 359
Cefpirome, 361
Céfradine, 358
Cefrom, 361
Ceftazidime, 361
Ceftizoxime, 361
Céfuroxime, 359
Celebrex, 331
Célécoxib, 331
Célestène, 337
Céphalosporines, 357
Cerubidine, 424
Cervagème, 320, 402
Cétirizine, 307
Chibro-Proscar, 393
Chloral, 89
Chloralose, 89
Chlorambucil, 419
Chloraminophène, 419
Chloramphénicol, 367
Chlordiazépoxide, 175
Chlormadinone, 399
Chlorméthine, 419
Chloroquine, 339
Chlorpromazine, 88, 161
Chlortalidone, 273
Chlortétracycline, 372
Choc anaphylactique chez le cobaye, 311
Chrysothérapie, 339
Cialis, 233
Cibenzoline, 242
Ciflox, 388
Cilastatine, 350
Cilazapril, 263
Cilest, 405
Cimétidine, 309
Cinnarizine, 33, 265
Cipralan, 242
Ciprofibrate, 296
Ciprofloxacine, 388
Cisapride, 8, 170
Cis-dichlorodiammine platine, 421
Cisplatine, 421
Cisplatyl, 421
Citalopram, 190
Cladribine, 415
Claforan, 360
Clairance de l'eau libre, 280
Clamoxyl, 355
Clarithromycine, 376
Claventin, 357
Clidinium, 19, 177
Climène, 403
Climodiène, 402
Clindamycine, 377
Clobazam, 180
Clobétasol, 337
Clométiazole, 93
Clomipramine, 186
Clonazépam, 96, 179
Clonidine, 33, 260
Clopamide, 55, 273
Clopidogrel, 295
Clorazépate de potassium, 178
Cloxacilline, 354
Clozapine, 169
Cocaïne, 60, 148
Codéine, 131
Codoliprane, 131
Cœur isolé
– de grenouille, 233
– de lapin, 58
Colchicine, 422
Colestyramine, 296
Colimycine, 379
Colistine, 379
Coltramyl, 111
Concentration-dilution de l'urine, 269
Conn (syndrome de), 260
Contraceptifs, 404
Contrathion, 14
Coramine, 202
Cordarone, 244, 253
Co-renitec, 263, 272
Corgard, 57, 243
Cortancyl, 335
Corticoïdes, 425
Cortisol, 334
Cortisone, 332
Cortivazol, 338
Corvasal, 253
Coumadine, 290
Coversyl, 263

COX₁ (cyclo-oxygénase 1), 314
 COX₂ (cyclo-oxygénase 2), 314
Cozaar, 264
 Crises convulsives expérimentales, 97
 Cromakalim, 256
 Cromoglycate de sodium, 308
 Curarissants, 113
 Curarisation, 113
 Cushing (syndrome de), 260, 334
 Cyclazocine, 129
 Cyclines, 370
 Cyclophosphamide, 419
 Cyclothiazide, 277
 Cyprénorphine, 129
 Cyproheptadine, 306
 Cyprotérone, 393
 Cytarabine, 416
 Cytokines, 325, 340, 424
 Cytosine-arabinoside, 416
Cytotec, 319
 Cytotoxiques, 411

D

Dacarbazine, 422
 DAG (diacylglycérol), 258
Dalacine, 377
Dantrium, 111
 Dantrolène, 111, 164
 Daunorubicine, 424
Débridat, 20
Décadron, 337
Décapeptyl, 425
Décontractyl, 110
Dectancyl, 337
 Deltacortisone, 335
 Deltahydrocortisone, 336
 Déméclocycline, 372
 Déoxystreptamine, 362
Dépakine, 96
Dépakote, 173
Depo-Prodasone, 399
Depo-Provera, 399
Déprényl, 104
Dermoval, 337
Deroxat, 190
Désernil, 211
 Déserpidine, 172
 Deslanoside, 227
Detensiel, 57
Déticène, 422
 Dexaméthasone, 337

Dexchlorphéniramine, 307
 Dextromoramide, 133
 Dextropropoxyphène, 133
 DHEA, 393
 Diacéréine, 340
 Diacétylmorphine, 131
 Diamine-oxydase, 299
Diamox, 277
Diantalvic, 134
Diarsed, 133
 Diazépam, 81, 93, 177
 Diazoxide, 265
 Dibécacine, 366
 Dibénamine, 49
 Dibenzylène, 49
 Diclofénac, 327
 Dicloxacilline, 354
 Dicoumarol, 290
 Diènoestrol, 397
 Diènogest, 400
 Digitoxine, 227
 Digoxine, 227
Dihydan, 93
 Dihydroergotamine, 46, 376
 Dihydroergotoxine, 46
 Diisopropylfluorophosphate, 14
 Diltiazem, 245, 255
 Dimaprit, 301
 Dimenhydrinate, 307
 Diméthoxy-2,6 méthyl-4 amphétamine, 212
 Dinitrate d'isosorbide, 252
 Dinoprostone, 319
 Diphénhydramine, 175, 306
 Diphénoxylate, 133
Diprivan, 82
 Dipropylacétate de sodium, 96
 Dipyridamole, 254, 294
 Disopyramide, 241
 Disulfirame, 59
 Diurèse interrompue, 280
 Diurétiques, 268
 – d'épargne potassique, 275
 – de l'anse, 274
 – mercuriels, 278
 DMPP (diméthylphénylpipérazinium), 70
 Dobutamine, 38
Dobutrex, 38
 Docétaxel, 424
Dogmatil, 169
 Dolasétron, 209
Doliprane, 141

Domperidone, 106
 Donépézil, 13
Donormyl, 88
 Dopadécarboxylase, 60
 Dopamine, 37, 103
 – bêta hydroxylase, 60
Dopergine, 106
 Dosulépine, 187
 Douleur
 – épicritique, 122
 – protopathique, 122
 Doxapram, 130, 203
 Doxazosine, 50
 Doxépine, 187
 Doxorubicine, 425
 Doxycycline, 372
 Doxylamine, 88
 D-pénicillamine, 339
Droleptan, 168
 Dronabinol, 213
 Dropéridol, 83, 168
 Drosépérone, 276
 D-tubocurarine, 304
 Duodénum de rat, 8, 22
Duranest, 151
Durogésic, 132
Duspatalin, 20
 Dynorphines, 125

E

Ebixa, 106
Ecazide, 263, 272
 EDHF (*endothelium derived hyperpolarizing facteur*), 251
 EDRF (*endothelium derived relaxing factor*), 251
 Édrophonium, 12
 Effet muscarinique, 3
 Effet nicotinique, 3
Effexor, 189
Effortil, 36
Efudix, 416
 Eicosanoïdes, 314
Elavil, 187
Eldesine, 423
Elisor, 295
Eloxatine, 421
 EMLA, 151
 Énalapril, 263, 272
Enantone LP, 425
 Endomorphines, 124

Endoperoxyde, 316
 Endorphines, 124
Endoxan, 419
 Enképhalines, 125
 Énoxacine, 388
 Énoxaparine, 289
 Enzyme de conversion, 259, 325
 Éphédrine, 39, 60
 Épilepsie, 92
 – Bravais-Jacksonienne, 92
 – psychomotrice, 92
 Éprosartan, 264
Équanil, 174
 Ergométrine, 47
 Ergotamine, 45, 376
 Érythème chez le cobaye, 340
Érythrocin, 374
 Érythromycine, 374
 Ésérine, 11
Esidrex, 271
Esmeron, 117
 Estazolam, 88, 179
 Esters sulfoniques, 421
Estrapatch, 402
Estréva, 402
Estrofem, 402
Estulic, 34, 260
 Éthambutol, 382
 Éthinyl-estrénol, 401
 Éthinyl-œstradiol, 397
 Éthosuximide, 94
 Éthylène-imines, 420
 Éthylestrénol, 394
 Étidocaïne, 151
 Étiléfrine, 36
 Étodolac, 327
 Etomidate, 82
 Étoposide, 422
Eupressyl, 261
Evra, 406
 Excitoganglionnaires, 63
Exelon, 13
Exluton, 401, 407
Exonor, 388
Extencilline, 353

F

Famotidine, 311
 Faux médiateurs adrénergiques, 41
Feldène, 330
 Félodipine, 254, 262

Fenbufène, 330
 Fenfluramine, 196
 Fénofibrate, 296
 Fénoprophène, 330
 Fénotérol, 37
 Fentanyl, 83, 132
 Fexofénadine, 307
 Fièvre, 140
 Finastéride, 393
Flecaine, 243
 Flécaïnide, 243
 Floctafénine, 144
Flodil, 262
Floxifral, 190
Fluanxol, 166
 Flucytosine, 386
Fludara, 415
 Fludarabine, 415
Fludex, 273
 Fludrocortisone, 336
 Fluindione, 290
 Flumazénil, 81, 181
 Flunarizine, 255, 265
 Flunitrazépam, 81, 88, 179
 Fluocinolone, 338
 Fluorocortisol, 336
 Fluoroquinolones, 388
 Fluostigmine, 14
Fluothane, 78
 Fluoxétine, 190
 Flupentixol, 166
 Fluphénazine, 166
 Flurbiprofène, 330
 Fluvastatine, 295
 Fluvoxamine, 190
Fonzylane, 50
Foradil, 37
 Formotérol, 37
Fortum, 361
 Fosinopril, 264
Fozitec, 264
Fractal, 295
Fraxiparine, 289
Fulcine, 386
Fungizone, 384
 Furosémide, 274, 364

G

Gaba, 90
 Gabapentine, 96
 Gaba-T (gaba transaminase), 91

Gaba-transaminase, 96
Gabitril, 96
 GAD (glutamate alpha décarboxylase), 91, 107
 Galantamine, 13
 Gallamine, 117
Gamma OH, 82
 Ganglioplégiques, 63, 68
Gardéna, 85
 Gelineau (maladie de), 197
 Géméprost, 320, 402
 Gemfibrozil, 296
 Gemcitabine, 416
Gemzar, 416
 Génatropine, 18
Gentalline, 364
 Gentamicine, 364
 Gestodène, 400
 Gestogènes, 402
 Gitoxine, 227
 Glafénine, 144
Glivec, 417
 Glucocorticoïdes, 331
 Glutamate, 13, 106
 Glutéthimide, 89
 Glycine, 90, 205
 Goséréline, 425
 Gramicidine, 380
 Grand mal, 92
 Granisétron, 209
 Granulome à la carragénine chez le rat, 341
 Griséofulvine, 386
 Guanéthidine, 61
 Guanfacine, 34, 260
Gynergène, 45

H

Haffner (test de), 138
Halcion, 88
Haldol, 167
 Hallucinogènes, 206
 Halopéridol, 38, 167
 Halothane, 78
 Harmaline, 210
 Harmine, 210
Helicobacter pylori, 311
 Hémidiaphragme de rat, 119
Hémineurine, 93
 Héparine, 286
 Héparines de bas poids moléculaire, 289
 Heptaminol, 33
Hept-a-myl, 33

478 Index

Héroïne, 131
Hexaméthonium, 68
Hexobarbital, 80, 87
Histamine, 299
Histrionicotoxine, 121
Holoxan, 420
Homatropine, 18
Hormone antidiurétique posthypophysaire, 270
Hycamtin, 425
Hydergine, 46
Hydréa, 417
Hydrochlorothiazide, 263, 265, 271, 277
Hydrocortancyl, 336
Hydrocortisone, 334
Hydrofluméthiazide, 272
Hydroxychloroquine, 339
Hydroxydione, 398
Hydroxyurée, 417
Hydroxyzine, 175
Hyoscine, 18
Hyperium, 34, 261
Hypertension
– artérielle, 259
– génétique, 267
– néphrogène, 266
– neurogène, 266
Hypertonie, 101
Hypnomidate, 82
Hypnotiques, 84
Hypnovel, 81
Hypotension orthostatique, 45
Hysocamine, 18
Hyzaar, 264

I

Ibuprofène, 329
Idarac, 144
Ifosfamide, 420
Ikorel, 256
Iléon isolé de cobaye, 312
Ilomédine, 321
Iloprost, 321
IMAO (inhibiteurs de la monoaminoxidase), 40, 53, 192, 408
Imatinib, 417
Imidazoline, 34, 261
Imigrane, 209
Iminodibenzyle, 183
Imipénem, 350
Imipramine, 60, 183

Imodium, 133
Imovane, 89
Imurel, 414
Indapamide, 273
Indocid, 294, 328
Indométacine, 294, 328
Inhibiteur de la phosphodiesterase, 232
Inhibiteurs calciques, 255
Inhibiteurs de la pompe à protons, 19
Inipompe, 19
Insomnies, 84
Insuffisance
– aortique, 226
– mitrale, 226
Interféron gamma, 332
Interleukines, 325, 332, 340
IP₃ (inositol triphosphate), 258
Iproniazide, 191
Irbésartan, 264
Irinotécan, 425
Isobar, 277
Isoniazide, 381
Isoprénaline, 25, 34
Isoprostanes, 323
Isoprotérénol, 34
Isoptine, 53, 244, 255
Isuprel, 34
Ixel, 189

J

Jéjunum isolé de lapin, 8, 22, 44
Josacine, 376
Josamycine, 376
Josir, 50

K

Kanamycine, 366
Keforal, 358
Kenacort, 336
Keratyl, 394
Kerlone, 57
Ketalar, 81
Kétamine, 81
Kétansérine, 261
Kétoprofène, 329
Kétotifène, 306
Koll et Reffert (test de), 138
Kredex, 56
Kytril, 209

L

L(-)-dioxyphénylalanine, 103
 Labétalol, 56
 L-alphaméthyl dopahydrazine, 106
Lamictal, 95
 Lamotrigine, 95
 Lansoprazole, 19
Lanzor, 19
Largactil, 88, 161
Laroxyl, 187
Lasilix, 274
 Latamoxef, 361
 Latanaprost, 319
 L-baclofène, 91
 L-Dopa, 103
Lénitral, 252
Leponex, 169
 Leucémie L 1210, 427
 Leucine-enképhaline, 124
 Leucotriènes, 314, 322
 Leuproréline, 425
Leustatine, 415
 Lévallophan, 129
Levitra, 233
 Lévomépromazine, 166
 Lévonorgestrel, 401, 407
Lexomil, 177
Librax, 19, 177
 Lidocaïne, 150, 242
 Lim (test de), 138
Lincocine, 377
 Lincomycine, 377
Lioréal, 110
Lipanor, 296
Lipanthyl, 296
 Lipocortine, 332
 Lipoxygénase, 314
Lipur, 296
 Lisinopril, 263
 Lisuride, 47, 106
 Lithium, 172
 Lobéline, 203
Lodalès, 295
Lodine, 327
Logiflox, 388
Logroton, 273
 Loméfloxacin, 388
Lomudal, 308
 Lomustine, 422
Lonoten, 265

Lopéramide, 133
Lopressor, 55
Lopril, 262
 Lorazépam, 178
 Lormétazépam, 88, 178
 Losartan, 264
Lovenox, 289
Loxen LP, 262
 LSD 25, 211
Lucrin, 425
Ludimil, 188
Lutéran, 399
 Lynestrénol, 401, 407
Lyrica, 96
Lysanxia, 177
 Lysergide, 211

M

Macrolides, 374
 Mannitol, 278
Mantadix, 106
 Maprotiline, 188
Marcaïne, 151
Marsilid, 191
 MDMA (méthylène dioxy-3-4 alphadiméthyl
 phényléthylamine), 212
 Mébévéline, 20
 Mécamylamine, 65
 Médiateurs de la douleur, 124
Médrol, 337
 Médroxyprogestérone, 399
 Mélatonine, 213
 Méloxicam, 330
 Melphalan, 419
 Mémantine, 106
 Membrane nictitante, 57, 67, 70
 Ménopause, 402
 Méphénésine, 110
 Mépivacaïne, 151
 Méprobamate, 174
Mépronizine, 175
 Mépyramine, 304
 Méquitazine, 306
 Mésalazine, 327
 Mescaline, 211
Mestinon, 12
 Métacycline, 372
 Métamizole, 21
 Méthadone, 134
Méthergin, 48
 Méthionine-enképhaline, 124

Méthoserpidine, 172
 Méthotrexate, 339, 413
 Méthyclothiazide, 272, 277
 Méthylcholanthrène, 427
 Méthylergométrine, 48
 Méthylphénidate, 197
 Méthylprednisolone, 337
 Méthysergide, 211
 Métiamide, 308
 Meticilline, 353
 Métoclopramide, 22, 170
 Métoprolol, 55
 Mexilétine, 242
Mexitil, 242
 Mezlocilline, 356
 Miansérine, 188
Microval, 401, 407
 Midazolam, 81
 Midécamycine, 376
Mifégyne, 402
 Mifépristone, 402
 Migraine, 46, 300
Migwell, 46
Mikelan, 55
Milligynon, 400, 407
 Milnacipran, 189
Minesse, 405
Minidril, 405
Minipress, 50, 261
 Minocycline, 372
 Minoxidil, 265
 Misoprostol, 319
 Mitomycine, 420
 Mitotane, 425
 Mitoxantrone, 425
Mivacron, 117
 Mivacurium, 117
Mobic, 330
Moclamine, 193
 Moclobémide, 193
 Modafinil, 197
Modamide, 277
Modecate, 167
Modiodal, 197
Moditen, 166, 167
Modopar, 106
Moducuren, 277
Modurétic, 277
Mogadon, 88, 178
 Molsidomine, 253
 Mono-aminoxydase, 191

Mono-aminoxydase A, 191, 193, 207
 Mono-aminoxydase B, 104, 191
 Monobactams, 349
 Monoxyde d'azote NO, 251
 Montelukast, 323
Mopral, 19
 Morphine, 125, 304
Moscontin, 127
Mosil, 376
Motilium, 106
 Moutardes à l'azote, 418
 Moxonidine, 34, 260
 MPTP, 108
 Muscarine, 7
 Muscimol, 91
 Muscle papillaire de chat, 233
 Mutagènes, 418
 Myasthénie grave, 11
Mycolog, 386
Mycostatine, 386
Myléran, 421
Mynocine, 372
Myolastan, 178
 Myorelaxants, 109
Mysoline, 93
Mytelase, 12

N

Nabucox, 331
 Nabumétone, 331
 Nadolol, 57, 243
 Nadroparine, 289
 Naftidrofuryl, 21
Nalador 500, 320, 402
 Nalbuphine, 129
Nalgesic, 330
Nalone, 128
Nalorex, 129
 Nalorphine, 128
 Naloxone, 128
 Naltrexone, 129
 Nandrolone, 394
 Naphazoline, 32
Naprosyne, 330
 Naproxène, 330
Naramig, 209
 Naratriptan, 209
Narcozep, 81
 Natamycine, 386
Natulan, 421
Naturine, 272

- Nautamine*, 307
Navelbine, 423
Navoban, 209
Nebcine, 366
Nédocromil, 308
Néfopam, 137
Nembutal, 87
 – vétérinaire, 80
Néo-antergan, 304
Néostigmine, 12
Néosynéphrine, 32
Nerf hypogastrique, canal déférent du rat, 58
Nerf phrénique – diaphragme du rat, 119
Netilmicine, 366
Neuroleptanalgésie, 83
Neuroleptiques, 161
Neurolithium, 173
Neurontin, 96
Névroses, 157
Nexen, 331
Nicardipine, 254, 262
Nicergoline, 47
Nicéthamide, 202
Nicopatch, 68
Nicorandil, 256
Nicorette, 68
Nicotinate d'éthyle, 340
Nicotine, 65
Nifédipine, 254, 262
Nifluril, 329
Nilevar, 394
Nimésulide, 331
Nimodipine, 262
Nimotop, 262
Nisisco, 264
Nitrazépam, 88, 178
Nitrendipine, 262
Nitriate, 252
Nitrite d'amyle, 252
Nitroprussiate de sodium, 252
Nitroso-urées, 422
Nivaquine, 339
Nizatidine, 311
Nizaxid, 311
NO synthétase, 251, 325
Nociceptine, 125
Noctamide, 88, 178
Nolvadex, 397
Noonanaleptiques, 194
Nootropil, 197
Noradrénaline, 31
Noramidopyrine, 21
Norandrosténolone, 394
Noréphédrine, 40
Noréthandrolone, 394
Noréthistérone, 399, 407
Noréthynodrel, 400
Norfloxacin, 388
Norgestriénone, 400
Noristerat, 400
Norlévo, 401
Noroxine, 388
Nortestostérone, 394
Nozinan, 166
Nuctalon, 88, 179
Nystatine, 386
- O**
- Octopamine*, 41, 105, 192
Odrik, 263
Œdème de la patte du rat, 341
Œstradiol, 395
Œstrogènes, 395
Oflocet, 388
Ofloxacin, 388
Ogyline, 400
Olanzapine, 169
Olmifon, 197
Oméprazole, 19
Oncovin, 423
Ondansétron, 209
Open-field, 216
Oracéfal, 358
Oracilline, 353
Orap, 169
Orbenine, 354
Orciprénaline, 36
Oreille isolée
 – de cobaye, 58, 312
 – de lapin, 43, 233, 246
Orgametril, 401
Organophosphorés, 14
Orphanine FQ, 125
Ouabaïne, 227
Ovanon, 406
Oxacilline, 353
Oxaliplatine, 421
Oxazépam, 178
Oxéol, 36
Oxicams, 330
Oxotrémorine, 7, 108
Oxprenolol, 55

482 Index

Oxycodone, 131
Oxytétracycline, 370

P

PA₂, 312
Paclitaxel, 423
PAF acéther, 326
Pancuronium, 117
Pantoprazole, 19
Papavérine, 20
Paracétamol, 141, 307
Parahydroxyamphétamine, 41
Parahydroxyéphédrine, 41
Parahydroxynoréphédrine, 41
Paraoxon, 14
Paraplatine, 421
Parasympatholytiques, 16
Parasympathomimétiques, 3
Parathion, 14
Parkinson (maladie de), 100
Parlodel, 47, 106
Paroxétine, 190
Pavulon, 117
Peflazine, 388
Péfloxacin, 388
Pénicilline, 351
Pénicilline G, 351
Pénicilline V, 353
Pentaméthonium, 68
Pentasa, 327
Pentazocine, 131
Pentétilaz, 112, 202
Penthiobarbital, 80
Pentobarbital, 80, 87
Pentothal, 80
Pepcidac, 311
Pepdine, 311
Periactine, 306
Perindopril, 263
Perméabilité capillaire chez le lapin, 312, 340
Perphénazine, 166
Persantine, 254, 294
Péthidine, 132
Petit mal, 92
Phaeva, 407
Pharmacodépendance, 128
Phenbenzamine, 304
Phénergan, 88, 305
Phénindione, 290
Phénobarbital, 85, 93, 408
Phénopéridine, 133
Phénothiazines, 88
Phénoxybenzamine, 49
Phensuximide, 94
Phentolamine, 50
Phénylbutazone, 326, 408
Phényléphrine, 25, 32
Phényléthylamine, 40
Phénylpropanolamine, 40
Phénytoïne, 93, 408
Phéochromocytome, 59, 259
Phosphodiesterase, 20, 30, 199, 232, 294
Phospholipase A₂, 314, 326, 332
Phospholipase C, 25, 258
Physiostat, 406
Physiotens, 34, 260
Physostigmine, 11
Picrotoxine, 91
Pilocarpine, 6
Pimaricine, 386
Pimozide, 169
Pinacidil, 256
Pindolol, 54
Pipéracilline, 356
Pipéroxane, 49
Piportil, 166
Piportil L4, 167
Pipotiazine, 166
Piracétam, 197
Piribédil, 197
Piroxicam, 330
Pirprofène, 330
Pivampicilline, 355
Planche à trous, 216
Planor, 400, 407
Plaque motrice, 114
Plaquenil, 339
Plaques séniles, 13
Plavix, 295
Plicamycine, 425
Podophyllotoxine, 422
Polaramine, 307
Polymyxine B, 378
Polymyxine E, 379
Ponstyl, 329
Poumons isolés de cobaye, 44
Pralidoxime, 14
Pramocaïne, 151
Pranlukast, 323
Pravastatine, 295
Praxilène, 21
Praxinor, 201

- Prazépam, 177
 Prazosine, 50, 261
 Prednisolone, 336
 Prednisone, 335
 Prégabaline, 96
 Préparation cœur-poumon de Starling, 233
Prepulsid, 8, 170
Prestole, 277
Preterax, 273
 Previscan, 290
 Prilocaine, 151
Primalan, 306
 Primidone, 93
Primpéran, 22, 170
Prinivil, 263
 Pristinamycine, 377
Proampi, 355
 Procaïnamide, 241
 Procaine, 150
 Procarbazine, 421
Profénid, 329
 Progestérone, 398
Proglycem, 265
Progynova, 402
 Prométhazine, 88, 305
 Propafénone, 243
Propiocrine, 374
Propofan, 134
 Propofol, 82
 Propranolol, 51, 243, 261
 Prostacycline, 314, 320
 Prostaglandine E₁, 318, 319
 Prostaglandine E₂, 318
Prostigmine, 12
Prostine E₂, 319
Prostine VR, 319
 Prosympal, 49
 Protéine « Tau », 13
 Protéine G_i, 25
 Protéine G_q, 258
 Protéine G_s, 25
Prothiaden, 187
 Protoxyde d'azote, 78
Prozac, 190
 Pseudocholinestérase, 9
 Pseudoéphédrine, 307
 Psilocybine, 210
 Psychodysléptiques, 206
 Psychogènes, 206
 Psychoses, 158
 Psychostimulants, 198
 Psychotomimétiques, 206
 Psychotoniques, 194
 Psychotropes, 157
 Ptose palpébrale, 170, 184, 220
Pulmicort, 338
Purinéthol, 414
Pyostacine, 377
 Pyrazinamide, 382
 Pyridostigmine, 12
- Q**
- Questtran*, 296
 Quinapril, 263
 Quinidine, 239
 Quinine, 144
 Quinolones, 387
Quitaxon, 187
- R**
- Ramipril, 263
 Randall et Selitto (test de), 138
Raniplex, 310
 Ranitidine, 310
Rapifen, 133
Rauwolfia, 48, 170
 Réaction de Bezold-Jarisch, 66
 Récepteur
 - α_1 , 25
 - α_2 , 25
 - AT₁, 258, 264
 - AT₂, 258
 - D₂, 38, 163
 - delta, 135
 - I₁, 34, 261
 - kappa, 135
 - mû, 135
 - muscarinique, 5
 - nicotinique, 5
 Récepteurs
 - 5 HT₁, 208
 - 5 HT_{1A}, 181
 - 5 HT_{1D}, 189, 209
 - 5 HT₂, 21, 168, 188, 209
 - 5 HT₃, 209
 - 5 HT₄, 209
 - adrénergiques, 24
 - β_1 , 24
 - β_2 , 24
 - β_3 , 24
 - de l'acétylcholine, 5
 - de l'histamine, 301

484 Index

- de la dopamine, 38
- de la sérotonine, 208
- des opioïdes, 135
- dopaminergiques, 163, 167, 182
- gaba-A, 91
- gaba-B, 91
- H₁, 301
- H₂, 301
- H₃, 303
- Rectus abdominis*, 119
- Réflexe
 - contralatéral, 109
 - cornéen du lapin, 152
 - de la queue de la souris, 153
 - ipsilatéral, 109
 - monosynaptique, 109
 - peucier du cobaye, 153
 - polysynaptique, 109
- Regaine*, 265
- Rémifentanyl, 132
- Reminyl*, 13
- Renitec*, 263
- Réquip*, 106
- Rescinnamine, 172
- Résérpine, 60, 170
- Résistance aux antibiotiques, 347
- Rifabutine, 383
- Rifadine*, 381
- Rifampicine, 381, 408
- Rifamycine SV, 383
- Rifamycines, 381
- Rifater*, 383
- Rifinah*, 383
- Rigidité de posture, 109
- Rilménidine, 34, 261
- Rimactan*, 381
- Rimonabant, 213
- Risordan*, 252
- Risperdal*, 169
- Rispéridone, 169
- Ritaline*, 197
- Rivastigmine, 13
- Rivotril*, 96, 179
- Rocuronium, 117
- Rofécoxib, 331
- Rohypnol*, 88, 179
- Rolitétracycline, 372
- Ropinirole, 106
- Rovamycine*, 376
- Roxithromycine, 376
- Rulid*, 376
- Rythme de Cheyne-Stokes, 126
- Rythmodan*, 241
- Rythmol*, 243

S

- Sabril*, 95
- Salazopyrine*, 327
- Salbumol*, 37
- Salicylamide, 143
- Salicylate de sodium, 143
- Salidiurétiques, 271
- Salipran*, 143
- Salmétérol, 37
- Sarin, 14
- Scillarènes, 232
- Scopoderm*, 18
- Scopolamine, 18, 101
- Sectral*, 55, 261
- Sélagiline, 104
- Semustine, 422
- Serc*, 304
- Séresta*, 178
- Sérévent*, 37
- Sermion*, 47
- Seropram*, 190
- Sérotonine, 207
- Sertraline, 190
- Sévoflurane, 78
- Sévorane*, 78
- Sibelium*, 255, 265
- Siegmund (test de), 138
- Sildénafil, 233, 252
- Simmonds (maladie de), 333
- Simvastatine, 295
- Singulair*, 323
- Sintrom, 290
- Sisomicine, 366
- Skenan*, 127
- Slow reacting substance A*, 322
- Solian*, 170
- Solucort*, 336
- Soludactone*, 276
- Solupred*, 336
- Solutricine*, 380
- Sommeil lent, 84
- Sommeil paradoxal, 84
- Sotalex*, 55, 243
- Sotalol, 55, 243
- Spasmolytiques
 - musculotropes, 19
 - neurotropes, 16, 19

- papavériniques, 19
 Spipérone, 168
 Spiramycine, 376
 Spironolactone, 266, 275
Stablon, 189
 Sténose de l'artère rénale, 267
 Stilbœstrol, 397
Stilnox, 89
 Stimulants bulbares, 202
 Stimulation du nerf splanchnique du chien, 57
 Streptidine, 362
 Streptomycine, 362, 382
 Strophantine, 227
 Strychnine, 112, 204
 Substance P, 125, 159
Subutex, 130
 Succicurarium, 118
 Succinimides, 94
Sufenta, 133
 Sufentanil, 133
 Sulbactam, 354
 Sulfamides salidiurétiques, 271
 Sulfasalazine, 327
 Sulfure de triaziridinyl phosphine, 420
 Sulpiride, 169
 Sulprostone, 320, 402
 Sultopride, 170
 Sumatriptan, 209
Suprefact, 425
Sureptil, 33
Surgam, 330
Surmontil, 186
 Suxaméthonium, 118
 Sydnominines, 253
 Sympathectomie immunologique, 61
 Sympathectomisés, 59
 Sympatholytiques, 45
 Sympathomimétiques, 24
 Sympathoplégiques, 59
Synacthène, 340
Synalar, 338
 Synergistines, 377
 Système nigrostriatal, 100
- T**
- Tabun, 14
 Tachykinines, 125
 Tacrine, 13
 Tadalafil, 233
Tagamet, 309
Tahor, 295
 Tamoxifène, 397
 Tamsulosine, 50
 Tarichatoxine, 120
 Taxane, 423
Taxol, 424
Taxotere, 424
 Tazobactam, 356
Tazocilline, 356
 Technique de Langendorff, 58
Tégréto, 95
 Téicoplanine, 380
Telfast, 307
Témesta, 178
Temgesic, 130
 Téniposide, 422
Tenormine, 55, 261
 Ténoxicam, 330
Teralithe, 173
 Terbutaline, 36
Terramycine, 370
 Test
 – d'agressivité interspécifique, 217
 – de l'escalier, 218
 – de l'évasion, 216
 – de l'hypophagie émotionnelle, 218
 – de la bataille électrique, 217
 – de la cheminée, 217
 – de la chute de la tête du lapin, 118
 – de la défécation émotionnelle, 218
 – de la traction, 216
 – du désespoir, 222
 – du labyrinthe, 219
 Testostérone, 392
 Tests d'évitement de la douleur, 218
 Tétracosactide, 340
 Tétracycline, 370, 372, 386
 Tétrahydrocannabinol, 212
 Tétranitrate de pentaérythritol, 252
 Tétrazépam, 178
 Tétrodotoxine, 120
 Théobromine, 200, 278
 Théodrénaline, 201
 Théophylline, 200, 278
Théralène, 88, 306
 Thiamphénicol, 367, 369
 Thiocolchicoside, 111
 Thiopental, 80
Thiophénicol, 369
 Thromboxanes, 314
 Thymériques, 190
 Thymoanaleptiques, 183

- Tiagabine, 96
 Tianeptine, 189
Tiapridal, 170
 Tiapride, 170
 Ticarcilline, 357
Ticarpén, 357
Ticlid, 294
 Ticlopidine, 294
Tienam, 350
 Tige tournante, 217
Tilcotil, 330
Tildiem, 245, 255
Timacor, 55
 Timolol, 55, 277
Timoptol, 55
 Tiopronine, 339
 Tobramycine, 366
Tofranil, 183
 Tolazoline, 49
 Toloxatone, 192
Topalgic, 137
 Topotécan, 425
 Torsades de pointe, 48, 240
Totapén, 354
Tracrium, 117
 Train postérieur
 – de cobaye, 42
 – de grenouille, 43
 Tramadol, 137
 Trandalopril, 263
Trandate, 56
 Tranquillisants, 174
 Transposition antrocolique, 312
Tranxène, 178
Trasicor, 55
 Tremblements, 101
 Trémorine, 108
 Trétinoïne, 426
 Triade de Lewis, 300, 312
 Triamcinolone, 336
 Triamtérène, 266, 276
Triatec, 263
 Triazolam, 88
 Triéthylènemélatamine, 420
 Triflupéridol, 168
 Trihexyphénidyle, 102
 Trimébutine, 20
 Trimétazidine, 255
Tri-Minulet, 407
 Trimipramine, 186
 Trinitrine, 251
Trinordiol, 407
 Triprolidine, 307
 Triptoréline, 425
Trisequens, 403
Trivastal, 197
Tronothane, 151
 Tropisétron, 209
 Tryptophane hydroxylase, 207
 Tumor necrosis factor, 325
 TXA₂ (thromboxane A₂), 321
 TXB₂ (thromboxane B₂), 321
 Tyramine, 40
 Tyrocidine, 380
 Tyrosine hydroxylase, 59
 Tyrothricine, 380
- U**
- Ulcère
 – de contrainte, 21
 – de Shay, 21, 22
Ultiva, 132
Unacim, 354
Unicordium, 255
 Urapidil, 261
Urbanyl, 180
 Uréthane, 89
 Utérus isolé
 – de lapine, 58
 – de ratte, 313
- V**
- Valium*, 81, 93, 177
 Valproate, 96
 Valsartan, 264
Vancocine, 380
 Vancomycine, 380
 Vardénafil, 233
 Vasopressine, 259
Vastarel, 255
Vasten, 295
Vectarion, 204
Velbé, 423
 Venlafaxine, 189
Ventoline, 37
Vepeside, 422
 Vérapamil, 53, 244, 255
Vésanoïd, 426
 Vésicule biliaire pleine du cobaye, 22
 Vésicules séminales isolées de rat, 44, 58
Viagra, 233, 252
Vibramycine, 372

Vigabatrin, 95
 Vinblastine, 423
 Vincamine, 48
 Vincristine, 423
 Vindésine, 423
 Vinorelbine, 423
 Virginiamycine, 377
Visceralgine forte, 21
Viskaldix, 55, 273
Visken, 54
 Voies
 – extrapyramidales, 100
 – noradrénergiques, 159
 – sérotoninergiques, 159
Voltarène, 327

W

Warfarine, 290
 Wilson (maladie de), 339
 Woolfe et McDonald (test de), 138

X

Xalacom, 319
Xalatan, 319
Xanax, 179
 Xanthines, 198
Xatral, 50

Xénid, 327
Xylocaïne, 150

Y Z

Yohimbine, 48
Zaditen, 306
Zafirlukast, 323
Zarontin, 94
Zeclar, 376
Zeefra, 358
Zileuton, 322
Zinnat, 359
Zithromax, 376
Zocor, 295
Zoladex, 425
 Zollinger-Ellison (syndrome de), 309
Zolmitriptan, 209
Zolofit, 190
Zolpidem, 89
Zomig, 209
Zophren, 209
Zopiclone, 89
Zoxan, 50
Zyban, 189
Zyprexa, 169
Zyrtec, 307