

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE**

**NOTIONS DE
PHARMACOLOGIE
FONDAMENTALE**

ÉTUDIANT-ES EN MÉDECINE ET PHARMACIE

ÉDITION SEPTEMBRE 2023

© 2024 **UNIVERSITE DE GENEVE**
N. SCHAAD,
DEPARTEMENT DE NEUROSCIENCES FONDAMENTALES ET
ANESTHESIE, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, SOINS INTENSIFS ET
URGENCES
FACULTE DE MEDECINE
Nicolas.schaad@unige.ch

Table des matières

PHARMACOLOGIE GENERALE	3
PRINCIPES DE PHARMACOCINETIQUE	3
BIOTRANSFORMATION	11
ACTION ET EFFETS DES MEDICAMENTS	13
REGULATION DES RECEPTEURS.....	14
NEUROTRANSMETTEURS ET MEDIATEURS.....	20
TRANSMISSIONS CHOLINERGIQUE ET ADRENERGIQUE	20
AUTRES MYORELAXANTS	24
RESUME : MEDICAMENTS DU GLAUCOME	27
TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE.....	28
RESUME : ANTIMIGRAINEUX.....	29
HISTAMINE ET ANTIHISTAMINIQUES H ₁	30
SYSTEME NERVEUX.....	32
ANESTHESIQUES GENERAUX ADMINISTRES PAR INHALATION	32
ANESTHESIQUES GENERAUX UTILISES PAR VOIE I.V.....	34
SEDATIFS-HYPNOTIQUES ET ANXIOLYTIQUES	35
ANTIPILEPTIQUES	38
ANTIPARKINSONIENS.....	41
ANTIPSYCHOTIQUES (NEUROLEPTIQUES).....	43
ANTIDEPRESSEURS	45
STABILISATEURS DE L'HUMEUR.....	47
STIMULANTS DU SNC / PSYCHOTOMIMETIQUES / HALLUCINOGENES.....	48
CBD (CANNABIDIOL).....	49
ANALGESIQUES MORPHINIQUES (OPIOIDES).....	50
ANALGESIQUES-ANTIPYRETIQUES / ANTI-INFLAMMATOIRES (AINS)	52
ETHANOL.....	57
ANESTHESIQUES LOCAUX	58
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.....	60
INOTROPES POSITIFS	60
ANTIARYTHMIQUES.....	65
ANTIANGINEUX	67
ANTIHYPERTENSEURS.....	69
INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	70
INHIBITEURS DU SYMPATHIQUE	71
BLOQUEURS DES CANAUX Ca ²⁺ (ANTAGONISTES DU CALCIUM, ANTICALCIQUES)	74
DIURETIQUES.....	76
HEMOSTASE.....	79
HYPOLIPEMIANTS	81
PHARMACOLOGIE DU MUSCLE LISSE (COMPLEMENTS)	83
<i>VASOCONSTRICTEURS : MECANISMES.....</i>	<i>83</i>
<i>MECANISMES DE RELAXATION</i>	<i>84</i>
SYSTEMES RESPIRATOIRE ET DIGESTIF.....	86

2

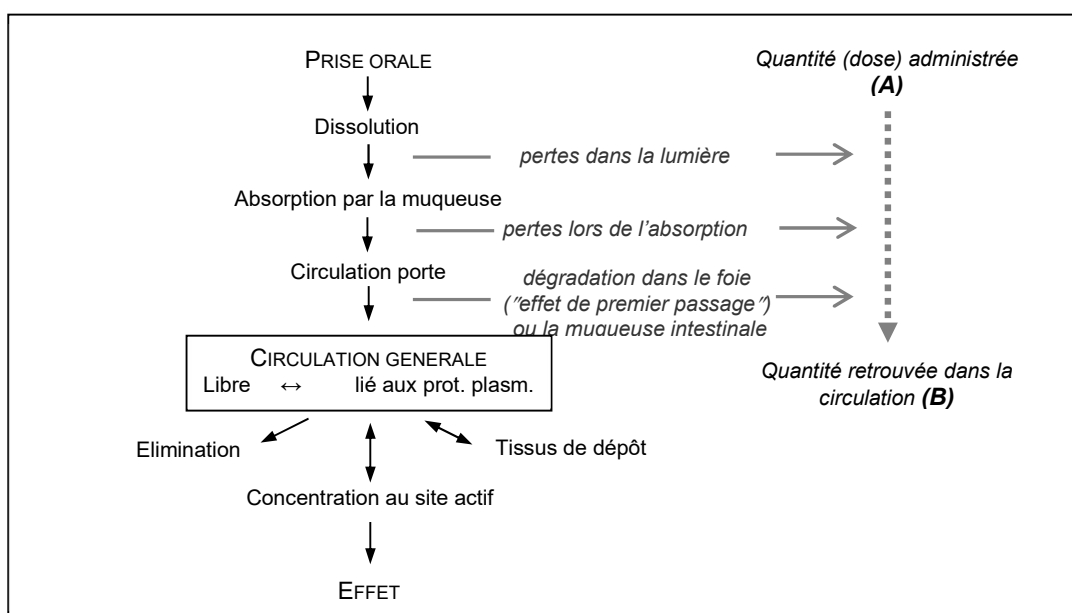
ASTHME ET BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO)	86
HYPERTENSION PULMONAIRE ARTERIELLE	87
FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE.....	87
ANTIULCEREUX	88
LAXATIFS	89
SYSTEMES ENDOCRINIENS	91
<i>OESTROGENES ET ANTAGONISTES</i>	91
<i>PROGESTAGENES ET ANTAGONISTES</i>	92
<i>CONTRACEPTIFS HORMONAUX</i>	92
<i>ANDROGENES</i>	94
<i>CORTICOSTEROÏDES</i>	95
<i>ANTIDIABETIQUES D'USAGE PARENTERAL</i>	96
<i>ANTIDIABETIQUES ORAUX</i>	97
<i>METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE</i>	99
<i>ANTITHYROÏDIENS</i>	101
VITAMINES	102
ANTI-INFECTIEUX.....	104
ANTIBIOTIQUES	104
<i>ANTIFONGIQUES</i>	111
ANTIVIRAUX.....	112
<i>ANTIMALARIQUES</i>	116
AUTRES ANTIPARASITAIRES	117
ANTISEPTIQUES-DESINFECTANTS (BIOCIDES)	118
ANTI-CANCEREUX ET IMMUNOSUPPRESSEURS.....	120
IMMUNOSUPPRESSEURS	123
NOTE : CYTOKINES.....	124
NOTE : CHELATEURS.....	125

PHARMACOLOGIE GENERALE

- *Pharmacocinétique* : étude des processus d'absorption, distribution et élimination d'un médicament, ainsi que de son *métabolisme* dans l'organisme. « *Ce que l'organisme fait au médicament* »
- *Pharmacodynamie* : étude des effets des médicaments et leurs mécanismes d'action. « *Ce que le médicament fait sur l'organisme* »

Principes de pharmacocinétique

Devenir d'un médicament pris par voie orale



- La plupart des médicaments franchissent les barrières (membranes) par *diffusion passive*, influencée notamment par :
 - les propriétés physico-chimiques du médicament : liposolubilité, taille de la molécule, ionisation;
 - la différence de concentration entre les deux compartiments;
 - la surface d'absorption.
- Le pH détermine le rapport des formes ionisées/non ionisées des médicaments

acides faibles :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{anion}]}{[\text{acide non dissocié}]}$$

bases faibles :

$$= \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base non dissocié}]}{[\text{cation}]}$$

4

- Sous forme non ionisée, un médicament est plus liposoluble et diffuse donc plus facilement que sous forme ionisée. Cette propriété est mise à profit pour accélérer l'élimination rénale en cas d'intoxication : par exemple, l'alcalinisation des urines (avec du bicarbonate de sodium, NaHCO_3) diminue la réabsorption d'un acide faible.

Biodisponibilité

- Fraction (pourcentage) de la dose administrée d'un médicament qui atteint la circulation générale sous forme inchangée.
 - est généralement citée pour la voie d'administration orale d'un médicament (sous-entendu : « biodisponibilité orale »); la biodisponibilité de médicaments administrés par d'autres voies (nasale, rectale, etc...) est parfois connue
 - estimée en comparant les courbes de concentration plasmatique (plus exactement, la « surface sous les courbes ») obtenues après administration d'une dose orale et d'une dose i.v. (dont la disponibilité est de 100% !)
- Une biodisponibilité orale faible (par exemple, morphine 30%) peut résulter de différents facteurs :
 - propriétés physico-chimiques du médicament ne permettant pas une bonne absorption (p.ex. médicament trop hydrophile),
 - destruction du médicament dans le tube digestif (pH gastrique, enzymes !)
 - métabolisation du médicament *in situ* au niveau intestinal par des cytochromes de la muqueuse intestinale avant d'avoir été absorbé.
 - activité des transporteurs d'efflux (comme la glycoprotéine P), présents au niveau intestinal
 - métabolisation par des cytochromes au niveau du foie (« premier passage hépatique »).

NB : pour éviter ou réduire les conséquences d'un premier passage hépatique, il est parfois possible d'utiliser les voies *sublinguale* (pour la nitroglycérine, par exemple) *rectale* ou *transdermique*.

Attention : l'absorption sublinguale n'est pas toujours associée à rapidité d'effet (buprénorphine : pic à 90 minutes)

Captation des ions (« ion trapping »)

- Répartition à l'équilibre d'un médicament acide ou base faible entre deux compartiments de pH différent, séparés par une barrière perméable à la seule forme non ionisée.
- Exemple : accumulation de l'*oméprazole* (base faible, $pK_a = 4$) dans le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale (pH ambiant $\cong 1$), qui est le site où elle inhibe la sécrétion d'acide gastrique (voir [Antiulcéreux](#)).

Compartiments	Cellule pariétale pH = 7	Canalicule pH = 1
<i>Oméprazole non-dissociée (diffusible)</i>	[1]	[1]
<i>Oméprazole dissociée (non diffusible)</i>	[0,001]	[1000]
<i>Concentration à l'équilibre (total)</i>	1	1001

- Une base faible s'accumule donc dans le compartiment plus acide ; un acide faible dans le compartiment plus basique.

Liaison aux protéines plasmatiques

- Liaison réversible, qui obéit à la loi d'action de masse. A l'équilibre, la concentration de médicament dans le liquide interstitiel est égale à la concentration de la forme libre (non liée) dans l'eau plasmatique.
 - les médicaments acides ou neutres se lient surtout à l'*albumine* (par ex. anticoagulants coumariniques, anti-inflammatoires non stéroïdiens/AINS)
 - les médicaments basiques se lient surtout à l'*alpha₁-glycoprotéine acide* (par ex. propranolol, imipramine, quinidine).
- Peut être parfois cause d'interactions médicamenteuses (« déplacement des protéines plasmatiques ») aspirine et valproate

Barrières physiologiques

- *barrière hémato-encéphalique* : très efficace, constituée par les membranes des cellules endothéliales (capillaires) et des cellules gliales (astrocytes)
 - diffusion passive des substances liposolubles (nicotine, alcool, héroïne)
 - transporteurs pour le glucose, les acides aminés (tryptophane, l-dopa), etc.
 - limitation la pénétration de certains médicaments dans le SNC (par exemple *lopéramide*, voir) par la glycoprotéine P (voir plus haut).

6

- barrière peu efficace à certains endroits : hypophyse, hypothalamus, zone chimiosensible de l'*area postrema* (voilà pourquoi un antagoniste dopaminergique comme la *dompéridone* peut être anti-émétique sans passer dans le système nerveux central)
- la concentration d'un médicament dans le liquide céphalo-rachidien correspond à celle de sa fraction non liée aux protéines plasmatiques.
- *placenta* : barrière peu efficace, la plupart des médicaments administrés à la mère se retrouvent chez le fœtus (rares exceptions : héparine et héparines de bas poids moléculaire, insuline, tubocurarine)
 - risque : malformations (effet tératogène) ou toxicité foetale.
- *glande mammaire* : la plupart des médicaments passent dans le lait, mais généralement en faible concentration ; les conséquences sur le fœtus ne sont que rarement connues. Certains médicaments sont contre-indiqués.

Élimination rénale

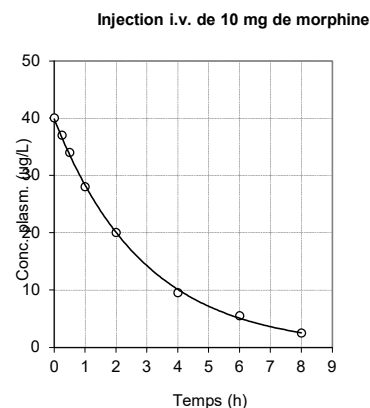
- *filtration glomérulaire* pour la fraction non liée aux protéines plasmatiques.
- *sécrétion tubulaire* (tube proximal) par des transporteurs distincts pour les anions organiques (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B) (*pénicillines, salicylates, méthotrexate, diurétiques thiazides, etc.*) et pour les cations organiques (OCT1 et 2) (*amiloride, metformine, etc.*). Interactions possibles, par compétition pour le même transporteur
- *réabsorption* passive des substances liposolubles (par exemple, acides et bases non ionisés).

Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$)

- Pour beaucoup de médicaments, la vitesse d'élimination est proportionnelle à la concentration. La décroissance de la concentration plasmatique du médicament au cours du temps est une fonction exponentielle (processus de premier ordre).

Courbe de la concentration plasmatique de morphine après une injection de 10 mg au temps zéro

Dans cet exemple, la demi-vie de la morphine est de 2 h



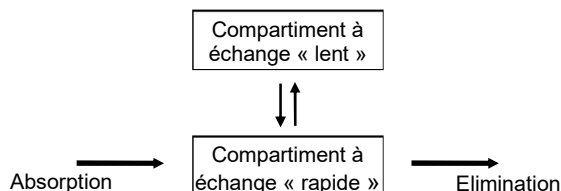
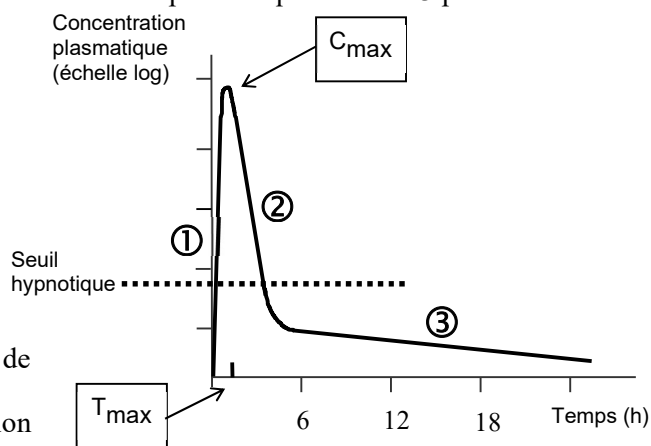
- La demi-vie d'élimination est le temps nécessaire pour que la concentration diminue de moitié. C'est une constante pour un médicament/patient donné. Exemples extrêmes de demi-vies : adénosine (10 s), amiodarone (6-8 semaines).

Relation avec la constante d'élimination (k_e) : $t_{1/2} = 0,693 / k_e$

Administration unique et phénomène de distribution

- Pour la plupart des médicaments, après administration d'une dose unique, la courbe des concentrations plasmatiques montre 2 phases :
 - **absorption**, qui culmine à la concentration maximale (C_{max}), atteinte au temps T_{max}
 - **élimination**, caractérisée par la demi-vie d'élimination
- Dans le cas particulier illustré ci-dessous, obtenu avec un hypnotique (le *flunitrazépam*), l'évolution des concentrations plasmatiques montre 3 phases :

- ① phase d'**absorption**
 - ② phase de **distribution**, due au transfert du médicament dans un 2^e compartiment, ce qui entraîne une baisse rapide de la concentration, caractérisée par une $t_{1/2}$ "initiale" ($t_{1/2\alpha}$)
 - ③ phase d'**élimination**, caractérisée par la $t_{1/2}$ "terminale" ($t_{1/2\beta}$)
- Dans ce cas particulier, la durée de l'effet hypnotique (env. 4 h) est donc déterminée par la distribution dans un 2^{ème} compartiment et non par l'élimination.



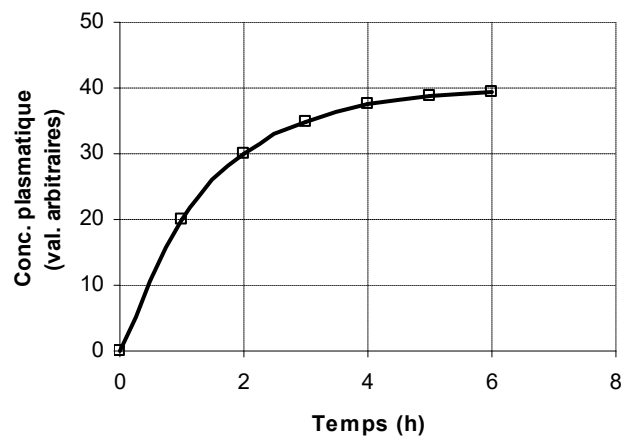
Attention : au-dessous du seuil hypnotique, le médicament peut altérer la vigilance ou renforcer l'effet d'autres déprimeurs du SNC.

Exemples analogues : les courtes durées, après une injection i.v., de l'effet anesthésique général du *thiopental* et anticonvulsivant du *diazépam*.

Administration continue ou répétée : accumulation

Lors de la **perfusion à vitesse constante** d'un médicament éliminé par un processus de premier ordre, la concentration plasmatique monte jusqu'à l'obtention d'un *état stationnaire* (*plateau*, ou "steady state"), où la vitesse d'administration (débit de la perfusion) et la vitesse d'élimination sont égales.

- Une caractéristique des processus de premier ordre, c'est qu'ils atteignent 50% de l'état final après 1 demi-vie et près de 95% après 4 demi-vies. Conséquence pour l'utilisation thérapeutique : il faut **attendre un temps égal à 4 demi-vies** avant de juger de la réponse à une posologie donnée d'un médicament.

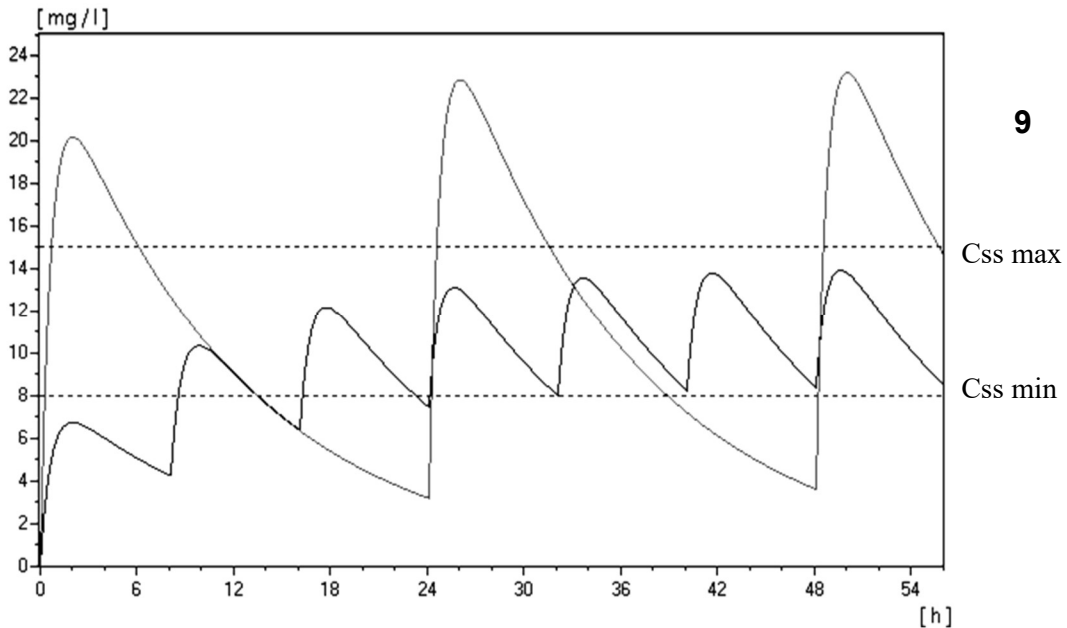


Dans cet exemple, le médicament a une demi-vie de 1 h

- En modifiant la vitesse de perfusion (en + ou -), on ne change pas le temps pour atteindre le plateau, mais seulement la hauteur du plateau (en + ou -).

L'administration de **doses répétées** à intervalles réguliers est le cas le plus fréquent en thérapeutique. Une fois atteint l'état d'équilibre, la concentration plasmatique fluctue entre chaque prise entre une valeur maximum ($C_{ss \max}$: la concentration maximale à l'état stationnaire) et une valeur minimum ($C_{ss \min}$).

- L'amplitude de la fluctuation dépend de la demi-vie d'élimination et de la durée de l'intervalle entre les prises : pour diminuer cette amplitude sans changer la « concentration moyenne », il faut réduire la dose *et* l'intervalle.



Concentrations plasmatiques d'un médicament (demi-vie de 8 h) administré 3 fois par jour (3 x 240 mg) et 1 fois par jour (1 x 720 mg). Les traitillés indiquent la plage des concentrations thérapeutiques.

- Les taux plasmatiques de médicaments sont le plus souvent mesurés à l'état d'équilibre, le plus souvent avant l'administration d'une dose.
- Pour atteindre plus rapidement les concentrations thérapeutiques, on peut administrer au début du traitement une dose plus importante (*dose initiale* ou *dose de charge*).

Calcul de la dose de charge

- Pour faire ce calcul, il faut connaître le volume dans lequel le médicament se répartit.
 - on utilise pour cela le **volume de distribution apparent**, qui est le volume dans lequel le médicament est apparemment distribué en admettant qu'il a partout la même concentration que dans le plasma

$$V_D = \frac{A}{C}$$

V_D = volume de distribution apparent
unités : litres (sous-entendu : sujet de 70 kg), ou l/kg
A = quantité de médicament administrée
C = concentration plasmatique (au temps "zéro")

- si le médicament a une forte affinité pour des composantes tissulaires et qu'il se retrouve largement distribué hors du plasma, son V_D *apparent* peut être beaucoup plus grand que le volume total de l'organisme (exemples de médicaments à grand V_D : imipramine, fluoxétine, morphine, digoxine)
- mais le V_D peut aussi correspondre à des volumes physiologiques : le lithium et l'alcool, par exemple, se distribuent dans l'eau totale (en moyenne 60% du poids corporel, davantage chez l'homme jeune, moins chez la femme).
- En pratique, une dose de charge n'est administrée que si la demi-vie du médicament est longue par rapport à l'intervalle posologique (amiodarone), ou qu'un effet rapide est recherché (digoxine)

10

Calcul de la dose d'entretien

- Pour faire ce calcul, il faut savoir quelle quantité de médicament est éliminée pendant l'intervalle de temps (t) séparant l'administration de 2 doses (D) de médicament.
 - on utilise pour cela la **clairance** (Cl), qui est la constante de proportionnalité entre la *vitesse d'élimination* et la *concentration plasmatique* (son unité est en ml/min, ou l/h)

$$\frac{D}{t} = C_{ss} \times Cl \quad C_{ss} = \text{concentration plasm. (mg/ml)}$$

On peut aussi considérer la clairance comme un volume totalement "épuré" de médicament par unité de temps, selon l'équation :

$$Cl = k_e \cdot V_D \quad k_e = \text{cte d'élimination}$$

- La clairance *globale* (ou *systémique*) est l'addition de toutes les clairances d'organe (clairance rénale, clairance hépatique, etc.)

$$Cl \text{ hépatique} = Q \cdot \frac{(C_i - C_o)}{C_i}$$

Q = flux sanguin hépatique

C_i = concentration à l'entrée du foie

C_o = concentration à la sortie du foie

$Q (C_i - C_o)$ = "vitesse d'élimination"

$\frac{(C_i - C_o)}{C_i}$ = "coefficient d'extraction hépatique"

Les médicaments à *extraction hépatique élevée* sont ceux dont le coefficient tend vers 1 (car C_o tend vers zéro). Leur biodisponibilité orale est faible, par effet de premier passage hépatique ; exemples : bêta-bloqueurs (lipophiles), etc. Leur clairance dépend essentiellement du flux sanguin hépatique (si le coefficient est égal à 1, $Cl = Q$!). Une diminution de la perfusion hépatique (insuffisance cardiaque, cirrhose) diminue donc leur clairance et augmente leur biodisponibilité orale.

Biotransformation

- Les composés liposolubles sont pour la plupart métabolisés dans le foie en produits plus hydrosolubles, puis éliminés par les reins ou la bile.
- Le processus est souvent biphasique :
 - les réactions de phase I sont généralement des **oxydations**, catalysées notamment (mais pas exclusivement) par une famille d'enzymes, les cytochromes P-450 (ou oxydases à fonctions mixtes, CYP), situés dans les microsomes (reticulum endoplasmique) des hépatocytes; le métabolite formé peut être éliminé s'il est suffisamment polaire;
 - les réactions de phase II consistent en une **conjugaison** du métabolite (ou du médicament) à un substrat endogène, pour former un composé polaire.
- CYP:
 - peuvent activer des médicaments administrés sous forme inactive (promédicaments), par exemple : losartan, clopidogrel, codéine, tramadol
 - leur expression est augmentée (avec un délai de quelques jours : modification de la transcription) par des **inducteurs**, tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, millepertuis, fumée du tabac, qui augmentent l'expression de 1 ou plusieurs CYP (voir tableau).
 - sont inhibés par des médicaments **inhibiteurs**. Leur effet est généralement rapide, mais il peut être prolongé, par exemple si l'inhibition est irréversible. Les inhibiteurs réduisent l'activité de 1 ou plusieurs CYP (voir tableau).
 - Les CYP principaux sont le 3A4 (responsable de la métabolisation de env 50% des médicaments métabolisés par oxydation), 2D6, 2C9 et 2C19.
- Conjugaisons (réactions de synthèse, qui nécessitent de l'ATP) :
 - *glucuroconjugaison* (glucuronyltransférase), par ex. morphine, diazépam;
 - *acétylation* (N-acétyltransférase), voir ci-dessous;
 - conjugaison à la *glycine*, etc.

Facteurs modifiant le métabolisme

- Age : immaturité des enzymes microsomaux chez le prématuré/nouveau-né, déficience chez la personne âgée.
- Génétique
 - pour certaines voies métaboliques, on observe l'existence de groupes distincts dans une population, par exemple des **métaboliseurs lents** (ou "mauvais métaboliseurs") et des **métaboliseurs rapides** ou même **ultrarapides**
 - c'est la conséquence d'un polymorphisme génétique, dont quelques exemples suivent
 - *N-acétyltransférase* : 50-70% d'acétylateurs lents en Suisse, qui ont des concentrations plasmatiques plus élevées, si la posologie usuelle n'est pas réduite, et qui courent un risque accru d'effets indésirables (médicament concerné : *isoniazide*)
 - *cytochrome CYP2D6* (polymorphisme de l'oxydation, type « débrisoquine ») : environ 8% de mauvais métaboliseurs (exemples de médicaments concernés : certains *bêta-bloqueurs*, *imipramine*, *codéine*)
 - *pseudocholinestérase atypique* : 1 sujet sur 3000 hydrolyse très lentement (en h, au lieu de min) le *suxaméthonium*.

12

- Interactions : induction/inhibition enzymatique. Innombrables : consulter les bases de données !

Exemples de substrats et d'inhibiteurs de deux types de P450 :

<i>Type</i>	<i>Substrats</i>	<i>Inhibiteurs</i>	<i>Remarques</i>
CYP2D6	codéine fluoxétine imipramine	amiodarone fluoxétine quinidine	- un substrat peut être inhibiteur, par exemple la fluoxétine
CYP3A4	ciclosporine érythromycine midazolam nifédipine rivaroxaban	clarithromycine flucoconazole vérapamil grape-fruit	- un inhibiteur peut affecter l'activité de plusieurs CYP

Note

La plupart des médicaments, du moins à concentration thérapeutique, ont une cinétique "linéaire", ce qui signifie que tous les transferts s'effectuent par des processus de premier ordre. Certaines substances (*phénytoïne, salicylates, alcool*) présentent, dans la zone des concentrations thérapeutiques, une saturation de leur métabolisme (enzymes hépatiques). Leur cinétique n'est plus de premier ordre et varie avec la concentration (cinétique "non linéaire" ou "dose-dépendante"). En conséquence, leurs concentrations à l'état stationnaire ne sont *pas proportionnelles* aux doses administrées.

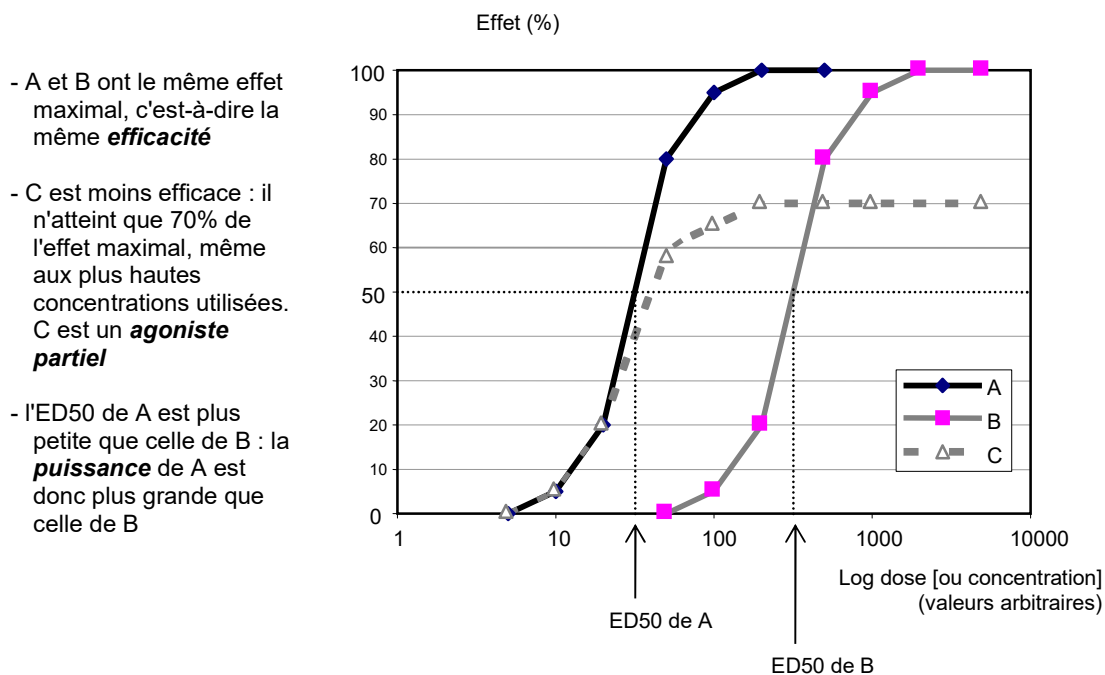
Action et effets des médicaments

Récepteurs : agonistes et antagonistes

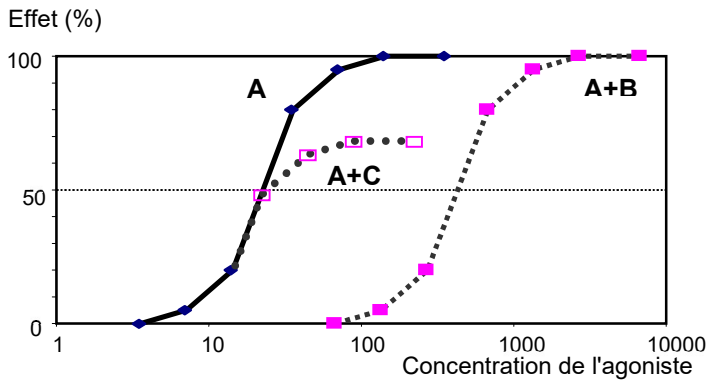
- Le plus souvent, la cible des médicaments est une protéine. L'action des médicaments dépend de sa liaison spécifique à un récepteur. Selon la conséquence de la liaison, on distingue :
 - les **agonistes**, qui activent le récepteur (ils ont une activité intrinsèque > 0)
 - les **antagonistes**, qui n'activent pas le récepteur, mais bloquent l'effet d'agonistes.
- L'interaction physico-chimique entre un médicament et son récepteur est caractérisée par son affinité.
- L'effet obtenu est proportionnel à la fraction de récepteurs occupés.

Relation dose-effet : "efficacité" et "puissance"

- La relation entre la dose (concentration) de médicament et l'effet produit n'est pas linéaire, mais hyperbolique : l'effet tend vers un maximum. La courbe est de forme sigmoïde quand l'échelle des doses est logarithmique.
- La « dose efficace 50 » (ED50) est la dose qui produit 50% de l'effet maximal.



Antagonismes



L'antagoniste *compétitif* (B) se lie réversiblement au même site que l'agoniste (A)

- l'antagoniste peut être déplacé du récepteur par un excès d'agoniste
- en présence de l'antagoniste, la courbe log dose - réponse de l'agoniste (A + B) est déplacée parallèlement vers la droite

- L'antagoniste *non-compétitif* (C) ne peut pas être déplacé du récepteur par l'agoniste. En présence de l'antagoniste, la courbe log dose - réponse de l'agoniste (A + C) montre une diminution de l'effet maximal (diminution de l'efficacité)
- La plupart des antagonistes utilisés en thérapeutique sont du type compétitif

Agonisme inverse

Traditionnellement, on considère qu'il est nécessaire qu'un récepteur soit activé par un agoniste pour produire un effet *via* des protéines de transduction. Dans certaines conditions expérimentales, on a pu mettre en évidence que le récepteur est capable d'avoir une activité basale et d'induire une réponse en absence d'agoniste. Un agoniste inverse est capable de réduire l'activité basale des récepteurs, alors que l'antagoniste ne l'affecte pas.

Régulation des récepteurs

- Les récepteurs sont dans un état dynamique; leur nombre et leur état fonctionnel (par exemple l'affinité de liaison) varient selon les conditions ou la présence de ligands allostériques (exemple: récepteur GABA_A, [Benzodiazépines \(BZD\)](#))
- **Désensibilisation** : perte de la capacité d'induire une réponse biologique lors de l'exposition répétée ou prolongée à un agoniste (cf. "tolérance", voir [Abus de drogues : définitions](#))
 - désensibilisation « moléculaire », par changement de conformation du récepteur (par exemple, passage de l'état activé à l'état inactivé du récepteur nicotinique)
 - désensibilisation « cellulaire », par exemple après phosphorylation du récepteur β -adrénergique par une kinase qui provoque :

- a) découplage (**s-min**) entre le récepteur et les protéines G
 - b) séquestration des récepteurs (**min**)
 - c) "down-regulation" (**h-jours**) : diminution du nombre de récepteurs par diminution de la production d'ARNm pour le récepteur.
- **Hypersensibilisation** : induite par l'absence prolongée de l'agoniste (dénervation) ou l'exposition prolongée à un antagoniste, et due à une augmentation du nombre des récepteurs. L'arrêt brusque d'un beta-bloqueur utilisé au long cours peut par exemple s'accompagner d'une tachycardie (« effet rebond »).

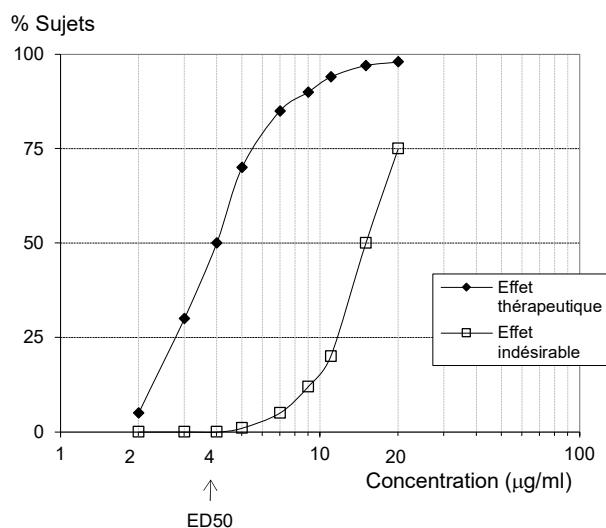
Cibles de médicaments

Types	Exemples	Mécanismes et renvois
Canaux ioniques	- Na ⁺ voltage-dépendant K ⁺ voltage-dép. (etc.) Ca ²⁺ voltage-dép. - Na ⁺ épithélial	- voir <i>antiarythmiques</i> , <i>anesthésiques locaux</i> , <i>antihypertenseurs</i> , etc. - voir <i>diurétiques</i>
Enzymes	- cyclooxygénase - monoamine-oxydase - enzyme de conversion de l'angiotensine	- voir Analgésiques-antipyrétiques / anti-inflammatoires (AINS) - voir <i>antidépresseurs (IMAO)</i> - voir Antihypertenseurs
Transporteurs membranaires	- Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase - des amines biogènes - Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ - glycoprotéine P	- voir <i>digoxine</i> - voir <i>antidépresseurs, stimulants du SNC (cocaïne, etc.)</i> - voir Diurétiques - voir Cytostatiques : propriétés générales, loperamide
DNA, RNA	- antibiotiques : macrolides	- voir Antibiotiques ,
Récepteurs intra-cellulaires / nucléaires	- stéroïdes - PPAR- α / γ (peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma)	- modif. de la transcription/ synthèse de protéines - voir <i>hypolipémiants / antidiabétiques</i>
Récepteurs-canaux (ionophoriques)	- nicotinique (acétylcholine) - GABA _A - 5-HT ₃ (sérotonine) - NMDA (glutamate)	- canal perméable aux cations (Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺), moins sélectif que le canal Na ⁺ voltage-dépendant - canal Cl ⁻ - canal Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺ - canal Na ⁺ /Ca ²⁺
Récepteurs couplés à des protéines G (métabotropiques)	- adrénergique β_1 - adrénergique β_2 - histaminique H ₂	↑ AMPc, voir <i>inotropes</i> + id., voir Mécanismes de relaxation id., voir <i>antiulcéreux</i>
	- adrénergique α_2 - dopaminergique D ₂ - muscarinique M ₂ - opioïde μ - cannabinoïde CB1	↓ AMPc
	- adrénergique α_1 - histaminique H ₁ - muscarinique M ₁ + M ₃	↑ IP ₃ (inositol-trisphosphate)

Types	Exemples	Mécanismes et renvois
Récepteur avec activité enzymatique	- EGF	NB : selon le récepteur : kinase, phosphatase, guanylyl cyclase...
Récepteurs liés à une protéine kinase	- EPO, Gh, interférons,	

Marge thérapeutique

- Dans l'exemple ci-dessous, les courbes montrent le **pourcentage de sujets** qui présentent un effet thérapeutique (◆) et un effet indésirable (□) en réponse à l'administration de doses croissantes d'un médicament.



- L'ED50 est dans ce cas la dose médiane effective, produisant l'effet recherché chez 50% des sujets
- la **marge thérapeutique** est l'intervalle entre les deux courbes.
- **l'index thérapeutique** (TD50/ED50) : TD50 est la dose qui provoque une réaction toxique chez 50% des malades et ED50 la dose efficace chez 50% de la population.

- Dans une étude toxicologique, la courbe □ pourrait représenter le pourcentage d'animaux qui meurent, d'où l'on tire la LD50, dose qui produit un effet létal chez 50% des animaux. Ceci permet de calculer l'**index thérapeutique** : LD50 / ED50, qui donne une indication sur la sécurité du médicament.

Effets indésirables : types et exemples

- a) **dose-dépendants** : réponses qualitativement normales, mais exagérées, qui nécessitent un ajustement de la posologie.
- Par **surdosage**, variation de la biodisponibilité ou d'un autre paramètre cinétique, ou sensibilité augmentée d'un patient à l'action du médicament (exemple : dépression du centre respiratoire par la morphine)
 - Par **manque de spécificité** du médicament (exemple : effets anticholinergiques de certains antidépresseurs, antipsychotiques, antihistaminiques H₁, etc.)

Prolongation de l'intervalle QTc (intervalle QT, corrigé pour la fréquence cardiaque) :
voir [Antiarythmiques](#).

b) non dose-dépendants : réponses bizarres, inattendues et rares, qui imposent le retrait du médicament; souvent sur base génétique ou immunologique.

- **Idiosyncrasie :** réaction individuelle exagérée, pas de sensibilisation, par exemple
 - hémolyse en réponse à des médicaments oxydants (primaquine, sulfamides, etc.) chez les porteurs d'une déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase
 - crises aiguës de porphyrie hépatique déclenchées par des médicaments (tolbutamide, barbituriques, etc.) qui augmentent l'activité de la synthétase de l'acide amino-lévulinique
- **Allergie médicamenteuse :** réaction antigène-anticorps, qui nécessite une première exposition au médicament. Plusieurs types, par exemple :
 - hypersensibilité immédiate de type I, médiée par des IgE, avec libération d'histamine, etc. des mastocytes ; exemple : allergie à la pénicilline (de l'érythème au choc anaphylactique).

Abus de drogues : définitions

"Dépendance" et "addiction" ne sont pas synonymes !

- **Dépendance :**
 - son installation est indépendante du contexte et survient chez tous les sujets exposés;
 - elle est caractérisée par le développement d'un *syndrome de sevrage* à l'arrêt brusque de la prise de la substance;
 - *dépendance croisée* : capacité d'une substance de supprimer les symptômes de sevrage dus à la privation d'une autre substance et de maintenir ainsi la dépendance (exemple : méthadone - morphine).
- **Addiction :**
 - son installation est fortement dépendante du contexte dans lequel a lieu la prise;
 - elle est caractérisée par une utilisation compulsive et incontrôlée de la substance, en dépit d'éventuelles conséquences nuisibles pour le sujet;
 - elle peut entraîner des rechutes des mois ou des années après un sevrage réussi;
 - ces rechutes sont souvent déclenchées par un désir irrépressible de prendre la substance ("*craving*") suscité par des situations/conditions qui rappellent l'utilisation antérieure;
 - exemples de substances fortement addictives : cocaïne, amphétamines, nicotine, opioïdes ; le LSD et la phencyclidine ne sont pas des substances addictives.
- **Tolérance** (parfois appelée *tachyphylaxie*, quand elle est d'apparition rapide).
Adaptation de l'organisme à la présence continue d'une substance qui rend nécessaire une augmentation des doses pour obtenir les mêmes effets. Plusieurs mécanismes, p.ex :
 - *induction* des propres enzymes du métabolisme
 - *désensibilisation* des récepteurs voir : [Régulation des récepteurs](#)
 La mise en jeu de contre-régulations peut être une cause de *pseudo-tolérance*.

Pharmacogénomique

Le but de la pharmacogénomique est d'offrir au patient une thérapie optimale, c'est-à-dire une thérapie efficace tout en minimisant la survenue d'effets secondaires, en se basant sur le profil génétique des patients. Certains gènes influencent la pharmacocinétique des médicaments et d'autres la phase pharmacodynamique.

Phase pharmacocinétique (exemples)

Les gènes influençant les paramètres pharmacocinétiques peuvent influencer la biodisponibilité, la distribution, le métabolisme (phases I et phase II) et l'excrétion des médicaments.

Exemples :

- Réactions de Phase I :

Cytochromes : des polymorphismes ont ainsi été décrits pour les CYP 2C9, 2D6 et (dans une moindre mesure) 3A4

- Réactions de Phase II :

Polymorphismes décrits pour la N-acétyltransférase, thiopurine méthyltransférase et UDP glucuronosyltransférase

- Transporteurs

Glycoprotein P, Organic anion-transporting proteins, OAT1B1

Phase pharmacodynamique (exemples)

- Enzyme de conversion de l'angiotensine : polymorphismes associés à une réduction d'efficacité des IECA
- Récepteur bêta₂ adrénergique : polymorphismes associés à une efficacité variable des bêta-bloqueurs
- Transporteur à la sérotonine : polymorphismes associés à une efficacité variable des antidépresseurs

Attention : de nombreux gènes peuvent influencer l'effet d'un médicament, outre ceux codant pour la cible ou les gènes impliqués dans la phase pharmacocinétique.

Le site <https://www.pharmgkb.org> regroupe les données pharmacogénétiques de nombreux médicaments.

NEUROTRANSMETTEURS et MEDiateURS

Transmissions cholinergique et adrénérergique

Etapas de la fonction synaptique

	Cholinergique	Adrénérergique
<i>Précurseur</i> <i>Synthèse dans le cytoplasme de la terminaison (enzymes)</i>	Choline + AcétylCoA ↓ (<i>choline-acétyltransférase</i>) Acétylcholine	Tyrosine ↓ (<i>tyrosine-hydroxylase</i>) Dopa ↓ (<i>dopa-décarboxylase</i>) Dopamine
<i>Transport (et respectivement synthèse) et stockage dans les vésicules</i>	↓ Acétylcholine - transporteur vésiculaire bloqué par <i>vésamicol</i>	↓ (<i>dopamine-β-oxydase</i>) Noradrénaline - transporteur vésiculaire bloqué par la <i>réserpine</i> et par la <i>tétrabenazine</i> (<i>utilisée ds ttt chorée de Huntington</i>).
<i>Libération Ca²⁺-dépendante</i>	- bloquée par la <i>toxine botulinique</i> - inhibée par les antibiotiques aminosides	- bloquée par la <i>guanéthidine</i>
<i>Modulation de la libération par des récepteurs présynaptiques</i>	- ↓ par un autorécepteur muscarinique	- ↓ par autorécepteur alpha-2, par un récepteur à l'adénosine, etc. - ↑ par autorécepteur bêta ₁ , par des récepteurs à l'angiotensine II, etc.
<i>Inactivation du transmetteur</i>	- <i>métabolisme</i> (hydrolyse) par l' <i>acétylcholinestérase</i> (ubiquitaire, mais particulièrement abondante sur la membrane basale à la jonction neuro-musculaire)	- mécanisme principal : <i>recapture</i> par un transporteur spécifique - en outre, métabolisme par les <i>monoamine-oxydases (MAO)</i> mitochondriales et les <i>catéchol-O-méthyl-transférases (COMT)</i>
<i>Co-transmetteurs (exemples)</i>	- Vasoactive intestinal peptide (VIP)	- ATP (purinergique) et Neuropeptide Y (NPY)

Transmetteurs et récepteurs

Synapse	Transmetteur	Récepteur	Antagoniste
Ganglionnaire	Acétylcholine	Nicotinique neuronal	[Hexamethonium] ¹
Effectrice sur les organes innervés par le parasympathique	Acétylcholine	Muscarinique	Atropine
Effectrice sur les organes innervés par le sympathique	Noradrénaline	α/β	Prazosine / propranolol
Jonction neuro-musculaire	Acétylcholine	Nicotinique musculaire	Tubocurarine

¹Plus de spécialité disponible dans le commerce : outil pharmacologique

Récepteurs cholinergiques : localisation et fonction

Récept. muscariniques		
- cœur	- sinus - noeud a.-v.	- diminution fréquence - ralentissement conduction
- gastro-intestinal	- tonus, motilité - sphincters - sécrétions	- augmentation - relaxation - stimulation
- uro-génital	- muscle detrusor - sphincter - organes génitaux	- contraction - relaxation - érection
- m. lisse bronchique		- contraction
- sécrétions	- lacrymales, nasales, - salivaires, bronchiques - glandes sudoripares	- stimulation
- œil	- constricteur de la pupille - muscle ciliaire - pression intraoculaire	- miosis - contract., accommodation - diminution
- SNC	- apprentissage, mémoire, contrôle de la motricité (cf. Parkinson)	
Récept. nicotiniques		
- neuronaux (ganglions et SNC)	- médullosurrénale - ganglions sympathiques et parasympathiques - SNC	- sécrétion d'adrénaline - augm. pression artérielle et effets muscariniques - vigilance, etc.
- du muscle strié	- plaque motrice	- stimulation, contraction

Agonistes muscariniques

- *acétylcholine* - pas d'utilisation thérapeutique (destruction rapide par des cholinestérases spécifiques et non spécifiques)
- *bethanechol* - résistant aux cholinestérases, parfois utilisé dans le traitement de l'iléus adynamique ou de l'atonie vésicale
- *muscarine* - se trouve dans des champignons (par ex. *inocybes*)
- *pilocarpine* - provoque des sudations abondantes
- utilisée dans le traitement du glaucome et pour stimuler la sécrétion salivaire

Antimuscariniques (anticholinergiques)

- *Atropine* - alcaloïde de *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*
- *effets* - antagoniste compétitif
- en application locale sur l'œil, provoque une mydriase et une cycloplégie de longue durée (plusieurs jours), par liaison aux mélanines des cellules pigmentaires; attention : peut déclencher un glaucome aigu !
dérivé de durée env. 24 h : *homatropine*
- les autres effets se déduisent du tableau (page précéd.)
- *intoxication* (une baie de belladone contient 2 mg)

<p>0,5-2 mg : inhibition des sécrétions, mydriase, tachycardie, troubles visuels</p> <p>5-10 mg : hyperthermie (inhibition des glandes sudoripares), signes SNC (confusion, délire, hallucinations)</p> <p>Dose létale >500 mg (< chez l'enfant)</p> <p>Traitement : <i>physostigmine</i> ()</p>

- *cinétique* - passe dans le SNC, demi-vie env. 2 h
- *indications* - bradycardie, intoxication aux parasymphomimétiques ou aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- *autres médicaments* - *toltérodine*, *oxybutinine*, contre l'incontinence en cas de vessie "hyperactive". Le chlorure de trospium est aussi utilisé dans cette indication. Etant un ammonium quaternaire, il ne passe pas la BHE, ce qui est un avantage.
- *ipratropium*, *tiotropium* : bronchodilatateurs
- *scopolamine*, parfois utilisée comme anti-émétique (maux de voyage).
- voir également antiparkinsoniens, etc.

Bloqueurs de la transmission neuro-musculaire (myorelaxants)

	<i>tubocurarine</i>	<i>suxaméthonium</i>
- effets	<p>Antagoniste compétitif de l'ACh</p> <ul style="list-style-type: none"> - induit une <i>paralysie flasque</i>, successivement des muscles oculaires, des doigts, de la nuque, des membres et, finalement, abdominaux et respiratoires 	<p>Bloqueur <i>par dépolarisation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - agit d'abord comme l'ACh (en provoquant des fasciculations musculaires), puis bloque la transmission par désensibilisation
	- NB : pas d'inhibition directe de la fibre musculaire striée, qui reste sensible à une stimulation électrique; pas d'effet sur la musculature lisse et cardiaque.	
- utilisation	- narcose et soins intensifs	
- effet d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase	- un excès d'ACh lève le bloc : principe de la <i>décurarisation</i> par un inhib. de l'acétylcholinestérase comme la <i>néostigmine</i>	- la paralysie est aggravée (il n'y a pas d'antagonistes à l'action du suxaméthonium)
- effets indésirables	- risque de laryngospasme (par libération d'histamine) et d'hypotension (par bloc ganglionnaire partiel)	<ul style="list-style-type: none"> - stimulant ganglionnaire, libère de l'histamine, libère du K⁺, douleurs musculaires au réveil - peut très rarement déclencher une hyperthermie maligne
- cinétique	<ul style="list-style-type: none"> - pas d'absorption digestive, ni de passage placentaire ou dans le SNC (pas d'effet sur l'état de conscience) - durée d'action "longue" ~2 h * 	- effet obtenu en 1 min, dure moins de 10 min : destruction par les cholinestérases plasmatiques et hépatiques (NB : ↑↑ durée chez les porteurs d'une cholinestérase atypique voir : Biotransformation)
- autres	<ul style="list-style-type: none"> - <i>pancuronium</i> (durée d'action "longue", cf. tubocurarine) - <i>vécuronium</i> (durée d'action "intermédiaire" : 30-60 min *) <p>ne libèrent pas d'histamine</p>	

* après administration d'une dose usuelle en bolus i.v.

Autres myorelaxants

- par un effet central
 - *diazépam* : modulateur allostérique du récepteur GABA-A (voir [Benzodiazépines](#)). Non recommandé comme myorelaxant en clinique. indication particulière : manoeuvres orthopédiques (réductions, etc.)
 - *baclofène*: agoniste GABA-B, inhibe les transmissions excitatrices. Egalement utilisé pour la désaccoutumance à l'alcool.
 - *tizanidine* : agoniste α_2 -adrénergique central. Attention à l'effet sédatif et hypotenseur.
- par une action directe sur le muscle strié
 - *dantrolène* : inhibe la libération de Ca^{2+} du reticulum sarcoplasmique, donc le couplage excitation-contraction
indication particulière : hyperthermie maligne (voir [Anesthésiques généraux administrés par inhalation](#))

Les myorelaxants ci-dessus sont efficaces contre les états spastiques, en cas d'accident vasculaire cérébral, traumatisme de la colonne vertébrale, tétanos, etc.

- par blocage de la libération d'acétylcholine
 - *toxine botulinique* : administrée localement pour paralyser durablement (semaines) des muscles (par exemple en cas de blépharospasme, spasticité, torticolis, contractures de sphincters), ou bloquer des sécrétions (hyperhidrose).
Intoxication : produite dans des conserves mal stérilisées et consommées sans cuisson ; dose létale i.v., i.m. : 0,1 μ g.

Agonistes nicotiniques

- | | |
|-----------------------------|--|
| <i>Nicotine</i> | <ul style="list-style-type: none"> - effets SNC : stimule l'attention et la mémoire, stimule les centres respiratoires - stimule les ganglions sympathiques et parasympathiques, la médullosurrénale, etc. - stimulation cardiovasculaire (effet central et périphérique) : tachycardie, hypertension - nausées et vomissements, stimulation de la sécrétion gastrique |
| - <i>intoxication aiguë</i> | <ul style="list-style-type: none"> - convulsions, mort par paralysie respiratoire - dose létale env. 60 mg (NB : tolérance) |
| - <i>cinétique</i> | <ul style="list-style-type: none"> - absorbée par toutes les voies, y. c. transcutanée (à pH \geq 7) - dégradation hépatique, demi-vie 30-60 min (NB : induction enzymatique possible chez les fumeurs) |
| - <i>indications</i> | <ul style="list-style-type: none"> - substitution, pour faciliter le sevrage chez les fumeurs qui arrêtent le tabac : par exemple chewing-gum ou patch. Voir aussi bupropion Antidépresseurs - autres exemples : <i>varénicline</i> (Champix[®]), cytisine (cytisinicline, substance naturelle). Agonistes partiels d'un réc. nicotinique |

neuronal ($\alpha_4\beta_2$). Efficaces dans le traitement de l'addiction à la nicotine.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

a) inhibiteurs « réversibles »

- *néostigmine* (*Prostigmin*[®])
 - ne produit que des effets sur les synapses cholinergiques périphériques, car ne passe pas dans le SNC
 - indications : décurarisation, atonie intestinale
 - autre : *pyridostigmine*, longue durée, utilisée dans le traitement de la myasthénie grave
 - autre : *physostigmine*, passe dans le SNC, peut corriger les symptômes SNC d'une intoxication par les antimuscariniques
- *donépézil*
 - utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : améliore modérément et transitoirement les déficits cognitifs chez une partie des malades
 - effets indésirables : nausées, vomissements, incontinence urinaire, bradycardie. Attention à ne pas utiliser d'agents antimuscariniques en association !

b) inhibiteurs « irréversibles » : organophosphorés

- utilisés comme insecticides et armes chimiques (ex. : *sarin*)
- forment un complexe extrêmement stable avec l'acétylcholinestérase
- très liposolubles : absorbés par toutes les voies, passent dans le SNC
- *parathion*
 - inactif, transformé dans le foie en *paraoxon*, actif
 - autre insecticide, moins toxique pour les mammifères qui le détruisent rapidement : *malathion*
- intoxication aiguë :
 - miosis, troubles de la vue et de l'accommodation
 - spasmes intestinaux, augmentation des sécrétions, bronchoconstriction
 - SNC : confusion, convulsions
 - mort par arrêt respiratoire : effet central et périph. (bronches + neuromusc.)
- traitement de l'intoxication :
 - *atropine* (à doses très élevées, si nécessaire) + assistance respiratoire
 - les « réactivateurs de la cholinestérase », comme la *pralidoxime*, sont d'une utilisation délicate; ils peuvent être contre-indiqués quand le complexe inhibiteur-enzyme s'est modifié (a « vieilli ») après un certain temps
 - NB : l'exposition aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peut laisser des séquelles sous forme d'un syndrome tardif, avec déficits cognitifs, etc.

Récepteurs adrénergiques : localisation et fonction

	alpha	bêta-1	bêta-2
- cœur		- augm. fréquence - augm. force	
- m. lisse vasculaire	- contraction (art. et veines)		- dilatation (la plupart des art.)
- utérus			- relaxation
- bronches			- relaxation
- m. radiaire de l'iris	- mydriase		
- métabolisme		- augm. lipolyse ¹	- augm. glycogénolyse (+ α)
- endocrino		- augm. sécrétion de rénine	- augm. sécrétion d'insuline

¹ le récepteur bêta-3 est impliqué dans cet effet. Ce récepteur est aussi impliqué dans la relaxation de la vessie. Le *mirabégron* est un agoniste de ce sous-type utilisé dans l'incontinence urinaire.

Résumé : médicaments du glaucome

- Tous sont administrés sous forme de gouttes oculaires, sauf l'acétazolamide.

1. Diminuent la formation de l'humeur aqueuse (HA) :

	Mécanisme	Remarques
- timolol	- β -bloqueur	- Quelquefois effets indésirables systémiques
- acétazolamide	- inhibiteur de l'anhydrase carbonique	- effets indésirables systémiques - le <i>dorzolamide</i> (topique) est préférable
- apraclonidine	- agoniste α_2	- ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (pas d'hypotension). Favorisent également l'efflux.

2. Facilitent l'efflux de l'HA :

- latanoprost	- analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$	- fréquent : augmente la pigmentation de l'iris - rare : risque d'aggraver un asthme bronchique
- pilocarpine	- agoniste muscarinique	- effets indésirables : miosis, myopie ! - les <i>inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</i> ont des effets analogues
netarsudil	- Inhibiteur de la Rho kinase	- Associé à une hyperémie conjonctivale

Transmission sérotoninergique

- La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est un neurotransmetteur dans le SNC et le SN périphérique (en particulier le SN entérique) ; elle est aussi présente dans les cellules entérochromaffines et dans les plaquettes.
- 7 classes de récepteurs (5-HT₁₋₇) et de nombreux sous-types.

<i>Mécanisme</i>		<i>Exemples</i>	<i>Utilisation</i>
5-HT ₁	Agonistes	- <i>sumatriptan</i> (5-HT _{1D/B}) - <i>ergotamine</i> - <i>bupirone</i>	- antimigraineux (crise) - antimigraineux désuet - anxiolytique (faible efficacité)
5-HT ₂	Agoniste	- <i>lysergide</i>	- hallucinogène
	Antagoniste	- <i>clozapine</i>	- antipsychotique de seconde génération (le récepteur 5-HT ₂ est une des multiples cibles)
5-HT ₃	Antagonistes	- <i>ondansétron</i> - <i>métoclopramide</i>	- antiémétique Idem. Bloque également les récepteurs D ₂
5-HT ₄	Agoniste	- <i>métoclopramide</i>	- effet "gastrocinétique"
Inhibition du transporteur présynaptique		- <i>fluoxétine, imipramine, etc.</i> - <i>cocaïne</i> En outre : - <i>dextrométhorphan</i> - <i>tramadol</i> (molécule-mère)	- antidépresseurs - stimulant du SNC
Inhibition de la monoamine-oxydase A		- <i>moclobémide</i>	- antidépresseur

Syndrome sérotoninergique

Les médicaments qui augmentent l'activité du système sérotoninergique peuvent provoquer un *syndrome sérotoninergique* en cas de surdosage (attention aux interactions avec des inhibiteurs de CYP) ou lorsqu'ils sont associés entre eux.

- troubles SNC : confusion, agitation, convulsions, coma
- troubles autonomes : hyperthermie, tachycardie, hypertension, etc.
- troubles neuromusculaires : myoclonies, tremblement, rigidité, etc.

Dérivés de l'ergot

- L'ergot, un champignon parasite du seigle, a été autrefois une cause d'intoxications massives, dues à l'*ergotamine* qu'il contient. Parfois encore utilisée comme antimigraineux, l'ergotamine provoque de nombreux effets indésirables et toxiques en se liant aux récepteurs alpha-adrénergiques, dopaminergiques et 5-HT :
 - vasospasme (douleurs angineuses, ischémie et nécrose tissulaires)
 - nausées et vomissements, diarrhées, contractions utérines et effet abortif
 - confusion et troubles psychiques.
- Autres dérivés :
 - *méthylergométrine* (Methergin®) : utérotonique, parfois utilisée pour contracter l'utérus en cas d'hémorragie du post-partum
 - *bromocriptine* (Parlodel®) : agoniste dopaminergique anciennement utilisé comme antiparkinsonien; encore utilisé quelquefois pour inhiber la sécrétion de prolactine (mais pas dans l'indication « suppression de la lactation »).
 - *cabergoline* : autre agoniste dopaminergique utilisé dans l'hyperprolactinémie et pour l'ablactation (indication le plus souvent désuète)

Résumé : antimigraineux

- Traitement de l'accès :
 - analgésiques antipyrétiques et AINS, éventuellement associés au *métoclopramide* (antiémétique et agent "gastrocinétique", qui accélère la vidange gastrique)
 - les "**triptans**" sont les plus efficaces, par exemple le *sumatriptan*, un agoniste 5-HT₁ sélectif, administré par voie orale, rectale ou nasale (s.c. dans les formes sévères); effet vasoconstricteur direct et/ou par stimulation de récepteurs sérotoninergiques contrôlant la libération de cGRP (*calcitonin gene-related peptide*), un peptide vasodilatateur.
contre-indications : maladie ischémique myocardique, hypertension mal contrôlée.
 - autres
 - dérivés de l'ergot : *dihydroergotamine*, oral ou nasal, et parfois *ergotamine*. Médicaments désuets.
 - antagonistes récepteur cGRP (« -gépants »)
 - agoniste 5-HT_{1F} (lasmiditan). Avantage théorique : moins d'effets cardiovasculaire
- Traitement de fond (prophylaxie). On utilise :
 - des bêta-bloqueurs
 - des antidépresseurs (tricycliques)
 - des antiépileptiques (topiramate, acide valproïque), etc.
 - anticorps anti-cGRP ou anti-récepteur au cGRP (érénumab)

Histamine et antihistaminiques H₁

- L'histamine, en plus d'être un neurotransmetteur dans le SNC, se trouve dans les granules des mastocytes et des basophiles, dont elle est libérée soit lors de la réaction d'hypersensibilité de type immédiat (allergie de type I), soit par des médicaments activant le récepteur MRGPRX2 (*Mas-related G-protein coupled receptor member X2* ; médicaments « histamino-libérateurs » : morphine, tubocurarine, vancomycine).
 - l'*acide cromoglicique (cromoglicite)*, un inhibiteur de la dégranulation des mastocytes, a été utilisé comme antiallergique
- Récepteurs H₁ : vasodilatation (aussi par libération de NO), ↑ perméabilité capillaire, contraction du muscle lisse intestinal et bronchique, ainsi que douleur et prurit, par stimulation de terminaisons sensorielles.
- Récepteurs H₂, principalement impliqués dans la sécrétion acide gastrique (voir [Traitement antiulcéreux](#)).
- Récepteurs H₃ : autorecepteurs présents sur différents types de neurones et réduisant la libération de neurotransmetteurs, en particulier celle de l'histamine. Des agonistes inverses de ces récepteurs favorisent la libération de neurotransmetteurs. Exemple : pitolisant, utilisé dans le traitement de la narcolepsie.

Antihistaminiques H₁	Sédatifs	Non-sédatifs
Exemples	<i>diphenhydramine</i> (Benocten®), <i>méclozine</i> (dans Itinéro®)	* <i>fexofénadine</i> <i>cétirizine</i>
<i>Passage dans le SNC</i> (à dose thérapeutique)	+	-
<i>Indications</i>	- affections allergiques dans lesquelles l'histamine est impliquée (par ex. rhinite allergique, urticaire)	
	- mal des transports (cinétoses)	Non indiqué
<i>Effets indésirables</i>	- sédation, effets anticholinergiques - bloc des canaux Na ⁺ (surdosage)	Peu ou pas de sédation
<i>Autres exemples</i>	- <i>prométhazine</i> - <i>chlorphénamine</i>	

* a remplacé la *terfénadine* (dont elle est le métabolite actif) qui provoquait des arythmies ventriculaires en cas de surdosage ou d'interactions médicamenteuses.

Résumé : antiémétiques

- anti-H₁ sédatifs (NB : sont aussi anticholinergiques). Efficaces dans la prévention des vomissements de différentes origines, en particulier dans le mal des transports.
- anti-muscariniques : scopolamine) : mal des transports (cinétoses) .
- antagonistes dopaminergiques : halopéridol, *métoclopramide* et *dompéridone* (cette dernière a l'avantage de ne pas franchir la barrière hémato-encéphalique) : prévention des nausées lors de chimiothérapies, et dans le cadre post-opératoire.
- antagonistes 5-HT₃ : *ondansétron* : idem.
- antagoniste de la neurokinine-1 : *aprepitant* : idem.
- glucocorticoïdes : prévention des nausées lors de chimiothérapies. Le plus souvent en association.

SYSTEME NERVEUX

Anesthésiques généraux administrés par inhalation

Classe	Exemples	Effets	Cinétique/remarques
Gazeux	- protoxyde d'azote (N ₂ O) (Dans Kalinox®)	<ul style="list-style-type: none"> - analgésie, euphorie (gaz hilarant) par antagonisme du récepteur NMDA - ne dépasse pas le stade I à la concentration de 80% dans l'air inspiré - inactive la vitamine B₁₂ (risque lors d'exposition chronique) 	- coefficient de partage sang:air = 0,47 induction et réveil courts
Volatils	<i>halothane</i> (halogénés)	<ul style="list-style-type: none"> - mauvais relaxant musculaire - ↓ pression artérielle (↓ fonction cardiaque et effet vasodilatateur) - hépatotoxicité (réaction immune) - arythmies («sensibilisation» aux catécholamines) - chez le sujet prédisposé, peut déclencher une <i>hyperthermie maligne</i>, par libération massive de Ca²⁺ du reticulum sarcoplasmique des muscles (traitée par le <i>dantrolène</i>, cf. Autres myorelaxants) 	<ul style="list-style-type: none"> - coefficient de partage sang:air = 2,3 - 60-80% excrétés tels quels par voie pulm., le reste sous forme de métabolites par les reins
	<i>isoflurane</i>	<ul style="list-style-type: none"> - moins d'hypotension et d'arythmies que l'halothane - pas d'hépatotoxicité 	

Autre : diéthyléther (éther), coefficient de partage sang:air = 12, abandonné (explosif)

Anesthésie générale

- But : perte réversible de la conscience et de la sensibilité à la douleur, bloc des réponses réflexes aux manipulations chirurgicales, relaxation musculaire.
- Dépression de la transmission synaptique à tous les étages du SNC, en particulier des systèmes à petites fibres polysynaptiques (réticulé ascendant, thalamo-cortical, etc.). Interactions spécifiques avec les récepteurs-canaux GABA_A (↑ transmission inhibitrice) et NMDA, de même qu'avec les récepteurs métabotropiques au glutamate (↓ transmission excitatrice). La puissance des anesthésiques est proportionnelle à leur *liposolubilité*, mais le corollaire n'est pas vrai : beaucoup de substances liposolubles ne sont pas anesthésiques.
- Stades de la narcose (mal caractérisés en cas d'« anesthésie balancée », obtenue par l'association de divers anesthésiques, analgésiques et myorelaxants).
 - I. Analgésie
 - II. Excitation (mouvements inconscients, vomissements)
 - III. Anesthésie chirurgicale (perte du tonus musculaire et des réflexes pupillaires, ciliaires, etc..., dépression respiratoire)
 - IV. Paralyse bulbaire
- Cinétique des anesthésiques par inhalation :
 - la profondeur de l'anesthésie dépend de la pression partielle dans le cerveau qui, à l'équilibre, est proportionnelle à la concentration alvéolaire;
 - la rapidité d'obtention de l'anesthésie (induction) dépend de plusieurs facteurs qui influencent la cinétique de l'anesthésique, notamment de la solubilité de l'anesthésique dans le sang, représentée par le *coefficient de partage sang:air* (rapport à l'équilibre des concentrations d'anesthésique dans le sang et dans l'air);
 - plus le coefficient de partage sang:air est petit, plus la quantité de gaz nécessaire pour saturer le sang artériel est petite : l'induction est rapide, car l'équilibre est atteint plus rapidement.
- Concentration alvéolaire minimum (MAC) d'un anesthésique :
 - 1 MAC est la concentration (à 1 atm) qui assure l'immobilité chez 50% des sujets exposés à un stimulus douloureux (incision chirurgicale) ; c'est une mesure de la *puissance* d'un anesthésique;
 - la pente de la courbe dose-réponse des anesthésiques est très raide : dès 1,1 MAC, presque 100% des sujets sont immobiles;
 - exemples : 1 MAC pour l'halothane <1% dans l'air inspiré, mais 1 MAC pour le protoxyde d'azote >100% dans l'air inspiré ! (NB : devient <100% en surpression).

Anesthésiques généraux utilisés par voie i.v.

Exemples	Effets	Cinétique/remarques
- <i>thiopental</i>	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ transmission GABAergique, thiobarbiturique - peu analgésique et libère de l'histamine (laryngospasme) - attention aux porphyries 	<ul style="list-style-type: none"> - très liposoluble, induction rapide, effet bref par redistribution - métabolisation lente - abandonné
- <i>midazolam</i>	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ transmission GABAergique, benzodiazépine (p. suivante) 	<ul style="list-style-type: none"> - sel hydrosoluble (injectable) d'une benzodiazépine (liposoluble !) - induction rapide, effet bref par redistribution - voie i.v. ou i.m.
- <i>propofol</i>	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ transmission GABAergique, hypnotique-anesthésique à dose élevée, sédatif et amnésiant à dose plus faible. Diminue l'activité glutamatergique. - émergence plus rapide et plus agréable qu'avec le thiopental, en particulier ne provoque pas de nausées et vomissements - diminue la pression artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> - émulsion lipophile - $t_{1/2\alpha}$ 3-6 min (redistribution) - $t_{1/2\beta}$ 30-40 min (hydroxylation et conjugaison)
- <i>kétamine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ transmission excitatrice : antagoniste du récepteur NMDA (transmission glutamatergique) - produit une « anesthésie dissociée » (dissociation des systèmes limbique et thalamo-cortical), caractérisée par : sédation, amnésie, analgésie et ↑pression artérielle - peut provoquer désorientation et hallucinations, comme la <i>phencyclidine</i> dont elle dérive 	<ul style="list-style-type: none"> - voie i.v. ou i.m.
- <i>fentanyl</i>	<ul style="list-style-type: none"> - opioïde (voir Analgésiques morphiniques (opioïdes)) 	<ul style="list-style-type: none"> - autre : <i>alfentanil</i>.

Sédatifs-hypnotiques et anxiolytiques

Benzodiazépines

DCI	Demi-vie (h)	Utilisations principales
<i>diazépam</i>	50	- sédatif, myorelaxant, anticonvulsivant
<i>midazolam</i>	2,5	- hypnotique (courte durée), anesthésique i.v.
<i>zolpidem</i> *	3	- hypnotique (courte durée). Peu d'affinité pour les réc GABA contenant la s.u. α_2 , n'est pas anxiolytique.
<i>oxazépam</i>	10	- anxiolytique et hypnotique. Absorption lente.
<i>clonazépam</i>	20-80 8-25	- antiépileptique. Egalement utilisé dans les douleurs chroniques.
<i>lorazépam</i>		- hypnotique, anxiolytique. Également utilisé lors de convulsions. Absorption lente.

* chimiquement, n'est pas une benzodiazépine, mais agit comme elles

Autre : *flunitrazépam* (Rohypnol®), hypnotique, Attention au risque d'abus.

Mécanisme d'action

Le GABA et la glycine sont les principaux neurotransmetteurs inhibiteurs du SNC.

- Récepteur **GABA_A** - formé de 5 sous-unités qui appartiennent à 3 types principaux (α , β , γ) et qui constituent un ionophore (canal Cl⁻)
- la liaison du GABA hyperpolarise (le plus souvent) la cellule et l'inhibe

L'activité du système est modulée par des ligands allostériques ayant chacun leur site propre, distinct de celui du GABA, par exemple :

- *benzodiazépines* - augmentent l'affinité pour le GABA, donc la fréquence d'ouverture du canal ; antagoniste : *flumazénil*
Il existe de nombreux sous-types du récepteur résultant des multiples combinaisons de sous-unités. Leurs localisations et fonctions varient. Les récepteurs au GABA comportant la sous-unité α_2 seraient particulièrement impliqués dans l'effet anxiolytique des benzodiazépines.

- *barbituriques* - augmentent le temps d'ouverture du canal (de même que les *anesthésiques généraux*)

- Récepteur **GABA_B** - rôle modulateur : au niveau présynaptique, dim. la libération de transmetteurs, par exemple des acides aminés excitateurs
- agoniste : *baclofène* (cf. [Autres myorelaxants](#))

NB : certains antidépresseurs (amitryptiline, mirtazapine, trazodone) sont utilisés comme sédatifs-hypnotiques. De même, certains antipsychotiques conventionnels et atypiques sont utilisés à faible dose comme sédatifs et/ou anxiolytiques (lévomépromazine, quétiapine, olanzapine), bien que ce ne soient pas des indications officielles.

Benzodiazépines (BZD)

- *effets*
 - anxiolytique, sédatif, hypnotique (à dose croissante)
 - anticonvulsivant
 - myorelaxant
 - amnésiant
- *effets indésirables*
 - *dépression respiratoire* : la marge thérapeutique des BZD est grande; elle est fortement réduite en cas d'association à un autre déprimeur du SNC (alcool, opioïde, etc.)
 - sédation résiduelle le lendemain de la prise comme hypnotique (particulièrement avec les BZD de longue demi-vie)
 - amnésie antérograde et insomnie de rebond (surtout avec les BZD de courte demi-vie)
 - troubles moteurs (ataxie)
 - risque de chute
 - rare effet paradoxal (agitation, anxiété)
 - *tolérance et pharmacodépendance* (symptômes de sevrage : anxiété, insomnie, convulsions)
- *cinétique*
 - passage rapide dans le SNC, suivi d'une *redistribution* qui peut déterminer la durée d'action, si elle fait passer la concentration plasmatique en-dessous d'un seuil (cf. [Administration unique et phénomène de distribution](#))
 - métabolisme hépatique (oxydation, glucuroconjugaison) *sans* induction enzymatique ; certaines BZD ont des métabolites actifs de longue demi-vie (ex : *diazépam*)
- *flumazénil*
 - *antagoniste*, indiqué pour traiter un surdosage; NB : déclenche un sevrage si le sujet est dépendant. Courte demi-vie (1 h) !

Autres médicaments

- *phénobarbital* - comme sédatif-hypnotique, supplanté par les BZD, en raison de ses effets indésirables : dépression respiratoire (marge thérapeutique étroite), pharmacodépendance, tolérance, induction enzymatique (interactions) et risque de porphyrie chez les porteurs de l'affection.
- *clométhiazole* - partage des propriétés pharmacologiques des barbituriques et des BZD. Effet non antagonisé par le flumazénil.- Le clométhiazole agit sur le récepteur GABAA en potentialisant l'action du GABA (comme les benzodiazépines) mais en l'activant directement également (comme les barbituriques). Ce dernier mécanisme fait que le flumazénil n'a pas d'effet en cas d'intoxication au clométhiazole.
- *mélatonine* - agit sur des récepteurs spécifiques au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Est utilisée comme hypnotique, ainsi que dans le traitement des troubles du rythme circadien (*jet-lag*, travail de nuit, patients non-voyants).
- *gamma-hydroxybutyrate (GHB), sodium oxybate* Métabolite du GABA utilisé dans le traitement de la narcolepsie. Agoniste des récepteurs GABAB et agoniste partiel de récepteurs au d'un sous type de récepteurs GABAA ($\alpha 4\beta\delta$)
- *suvorexant, daridorexant* Antagonistes des récepteurs aux oréxines, peptides impliqués dans l'éveil. Utilisés comme hypnotique (non anxiolytiques).

Antiépileptiques

- Les médicaments à "large spectre" sont le premier choix en cas de crises d'emblée généralisées, par exemple tonico-cloniques (grand-mal) ou absences (petit-mal).
- La plupart des médicaments cités peuvent être efficaces dans le traitement des crises focales, avec ou sans généralisation secondaire.

Exemples	Bloc canaux		↑ transm. GABA	↓ transm. excitatrice	Remarques
	Na ⁺	Ca ⁺⁺			
<i>acide valproïque</i>	X	(X)	X	(X)	- large spectre - aussi stabilisateur de l'humeur, antimigraineux- également utilisé chez les patients bipolaires et comme traitement de fond de la migraine
<i>carbamazépine</i>	X				- aussi utilisé chez les patients bipolaires et utilisé pour le traitement de la névralgie du trijumeau. Etais poposé comme stabilisateur de l'humeur
<i>clonazépam</i>			X		- certaines épi. infantiles (crises myocloniques, par ex.)
<i>éthosuximide</i>		X			- efficace seulement dans le petit-mal
<i>gabapentin prégabaline</i>		(X)	(X)		- pas agoniste GABAergique ! - Interagit avec les sous-unités $\alpha_2\delta$ des canaux calciques de type L - aussi contre les douleurs neuropathiques
<i>lacosamide</i>	X				
<i>lamotrigine</i>	X	(X)			- large spectre. Aussi stabilisateur de l'humeur.
<i>lévétiracétam</i>					- peu responsable d'interactions médicamenteuses. Se lie à une protéine vésiculaire (SV2A) impliquée dans la libération de neurotransmetteurs
<i>phénobarbital</i>			X		- 2 ^e choix (large spectre)
<i>phénytoïne</i>	X				- 2 ^e choix

Autres : *vigabatrine* et *tiagabine*, voir p. suivante

Mécanismes d'action

Diminuent la fréquence des accès (traitement prophylactique) en :

- bloquant les canaux Na⁺ voltage-dépendants :
 - prolongent l'état inactivé du canal; l'inhibition dépend du potentiel de membrane et de la fréquence de stimulation (cf. anesthésiques locaux);
 - inhibent la propagation des décharges à haute fréquence
- bloquant des canaux Ca⁺⁺, notamment ceux de type "T" impliqués dans la genèse des décharges rythmiques caractéristiques des absences petit-mal : *éthosuximide*
- renforçant la transmission inhibitrice GABAergique
 - modulation de l'activité du récepteur GABA_A : *clonazépam, phénobarbital*
 - inhibition de la dégradation du GABA (par la GABA-transaminase) : *vigabatrine* (pratiquement abandonnée, à cause d'une atteinte irréversible du champ visuel chez environ 40% des patients)
 - inhibition de la recapture du GABA : *tiagabine* (peu efficace, peu utilisée)
 - mécanisme mal caractérisé : *acide valproïque, etc..*
- inhibant la transmission excitatrice glutamatergique (pas d'exemple convaincant dans la liste des médicaments cités)
- mode d'action peu caractérisé : topiramate : Dérivé du fructose utilisé dans le traitement de l'épilepsie, comme traitement de fond de la migraine. Associé à une perte pondérale et des troubles de mémoire
-

Métabolisme, cinétique et effets indésirables

	Métabolisme et cinétique	Effets indésirables
<i>carbamazépine</i>	- oxydation hépatique - <i>inducteur</i> enzymatique	- allergies cutanées (rash) - vertiges, diplopie - ↑sécrétion de vasopressine (risque élevé d'hyponatrémie)
<i>phénytoïne</i>	- oxydation hépatique, saturable dans la zone des concentrations thérapeutiques - contrôler les taux plasmatiques ! - <i>inducteur</i> enzymatique	- nystagmus, diplopie, ataxie - hypertrophie gingivale - hirsutisme, acné
<i>acide valproïque</i>	- oxydation hépatique et glucuroconjugaison - inhibe le métabolisme de la carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine	- rare hépatotoxicité (à surveiller) - alopecie réversible, thrombocytopenie - tératogène

	Métabolisme et cinétique	Effets indésirables
<i>lamotrigine</i>	- métabolisme hépatique, sans induction enzymatique (mais peut être l'objet d'une interaction !)	- peu sédative - rash, avec (très rarement) des complications graves
<i>diazépam</i> ou <i>clonazépam</i> ou <i>lorazépam</i>	- administré en bolus i.v. dans le traitement d'urgence de l' <i>état de mal</i> épileptique : courte durée, par redistribution	- benzodiazépines (cf. Benzodiazépines) - Les BZD sont rarement utilisées en monothérapie pour la prophylaxie des crises car trop sédatives. De plus, une tolérance se développe fréquemment à son effet antiépileptique.
<i>phénobarbital</i>	- inducteur enzymatique	- sédatif

Antiparkinsoniens

Mécanisme	Exemples	Remarques
l-dopa + Inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase	- <i>lévodopa + bensérazide</i> - <i>lévodopa + carbidopa</i>	- traitement le plus efficace, qui prolonge la vie active, mais n'arrête pas l'évolution de la maladie
Agonistes dopaminergiques *	- <i>ropinirole</i> - <i>pramipexole</i>	- pour le traitement initial (moins de dyskinésies que la l-dopa), ou associés à la l-dopa dans le parkinsonisme avancé
Inhibiteurs de la MAO-B	- <i>sélégiline</i>	- pour le traitement initial (faible effet antiparkinsonien), ou associée aux agonistes DA
Inhibiteurs de la COMT	- <i>entacapone</i>	- associée à la l-dopa, prolonge sa durée d'action
Anticholinergiques	- <i>bipéridène</i>	- surtout efficace contre le tremblement ou pour traiter les signes extrapyramidaux dus aux antipsychotiques

* autres : *apomorphine*, *bromocriptine* (voir p. suivante)

Mécanismes d'action

Améliorent les symptômes de la maladie (tremblement de repos, rigidité, akinésie et troubles du comportement) en stimulant la transmission dopaminergique, déficiente dans le corps strié, par suite d'une dégénérescence de la voie nigro-striée :

- Administration de l-dopa qui, contrairement à la dopamine, franchit la barrière hémato-encéphalique (transporteur) avant d'être transformée en dopamine dans le SNC par la décarboxylase des acides aminés aromatiques.
L'inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase associé à la l-dopa. Augmente la fraction de l-dopa parvenant intacte au SNC en diminuant la formation et les effets indésirables de la dopamine en-dehors du SNC.
- Inhibition des enzymes inactivant la dopamine, monoamine-oxydase (type B) ou catéchol-O-méthyltransférase.
- Stimulation directe des récepteurs par les agonistes dopaminergiques.

Quant aux anticholinergiques, ils s'opposent à l'effet d'interneurones cholinergiques dans le corps strié; ils sont peu utilisés (peu efficaces et trop d'effets indésirables).

NB : certains agonistes dopaminergiques sont également utilisés pour le traitement du syndrome des jambes sans repos

Cinétique et effets indésirables

	Cinétique	Effets indésirables
<i>l-dopa</i> + <i>bensérazide</i> ou + <i>carbidopa</i>	- la l-dopa a une demi-vie, d'environ 1 h, prolongée à 2-3 h par l'inhibiteur	- dyskinésies (mouvements involontaires, en partie dose-dépendants) - hypotension (effet central) - troubles psychiques (dépression, état confusionnel) - nausées et vomissements (zone chimio-sensible de l' <i>area postrema</i>)
	- après quelques mois ou années de traitement : fluctuations rapides de l'état clinique survenant en fin d'intervalle de dosage (<i>akinésie de fin de dose</i>) ou de manière imprévisible (<i>phénomène « on-off »</i>) et dues, en partie, à une instabilité des taux de lévodopa; - amélioration possible par ajustement de la posologie et/ou par l'association d'un deuxième médicament, tel qu'un agoniste dopaminergique (<i>ropinirole / apomorphine</i> dans les cas graves) ou un inhibiteur de la COMT (<i>entacapone</i>).	
<i>ropinirole</i>	- demi-vie plus longue que la l-dopa	- nausées, hypotension, confusion, hallucinations - agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot : moins de risque de (rares) vasospasme ou fibrose rétropéritonéale qu'avec la <i>bromocriptine</i> , obsolète dans cette indication
<i>apomorphine</i>	- adm. parentérale	- parfois utilisée pour "débloquer" un patient - très émétique !
<i>anticholinergiques</i>		- voir Antimuscariniques (anticholinergiques) - à éviter chez la personne âgée : aggravent la confusion et les troubles cognitifs (mémoire)

Antipsychotiques (neuroleptiques)

	Exemple	Effets extra-pyramidaux
De 1 ^{ère} génération ou « conventionnels »	<i>chlorpromazine</i>	++
	<i>lévomépromazine</i>	++
	<i>halopéridol</i>	+++
	<i>zuclophentixol</i>	+++
Seconde génération (« atypiques »)	<i>clozapine</i>	0
	<i>olanzapine</i>	(+)
	<i>rispéridone</i>	(+)
	<i>quétiapine</i>	(+)
	<i>aripiprazole</i>	(+)

Mécanisme d'action et effets

Antipsychotiques de 1^{ère} génération :

- sont tous des *antagonistes dopaminergiques* (D₂), ce qui produit au niveau :
 - mésolimbique : indifférence affective, stabilité émotionnelle, lenteur psychomotrice (« neurolepsie »)
 - nigro-strié : syndrome extrapyramidal et, après traitement prolongé à doses élevées, dyskinésie tardive permanente
 - hypophysaire : hyperprolactinémie, qui entraîne gynécomastie et impuissance chez l'homme, aménorrhée chez la femme
 - de la zone chimiosensible (area postrema) : effet antiémétique.
- certains, comme la lévomépromazine, sont aussi alpha-bloqueurs (hypotension orthostatique), antimuscariniques (sécheresse de la bouche, etc.), antihistaminiques H1 (sédation), bloquants des canaux Na⁺ et K⁺ (arythmies et allongement du QT).
- complication très rare : syndrome neuroleptique malin (SNM)
- indications : schizophrénie et autres psychoses, ou comme antiémétiques.

Antipsychotiques de seconde génération

- se distinguent des autres en étant le plus souvent des *antagonistes sérotoninergiques* (notamment 5-HT₂) et en ayant moins d'affinité pour le récepteur D₂ que pour d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques.
- modérément plus efficaces que les conventionnels contre les symptômes négatifs de la schizophrénie
- en général, premier choix initial : *peu* ou *pas* d'effets extrapyramidaux à dose thérapeutique, ni de dyskinésie tardive, mais SNM toujours possible.
- prise de poids, ↑ incidence du diabète de type 2 et hypercholestérolémie avec certains agents comme la clozapine ou l'olanzapine.
- la rispéridone augmente les taux de prolactine

44

- clozapine (CZP): risque d'agranulocytose (0.5%) à surveiller ! . Bloque également les récepteurs H_1 , et α_1 . Sédation, tachycardie, hypersalivation (propriétés agonistes partielles de la CZP et/ou desmethyl-CZP sur certains récepteurs muscariniques (m4) et antagonistes sur d'autres). Akathisie (besoin de bouger, impatiences) tout de même possible.
- l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D_2 et $5-HT_{1a}$. Demi-vie prolongée (75h)

Antidépresseurs

Classe	Exemple	Inhibition de la recapture	Bloc des récepteurs
Tricycliques	amitriptyline	5-HT > NA	M α_1 H ₁
ISRS*	fluoxétine sertraline citalopram	5-HT	-
MAO-A**	moclobémide	-	-
autres	trazodone venlafaxine mirtazapine réboxétine duloxétine	5-HT NA + 5-HT - NA >> 5HT Plus grande affinité relative pour NA que venlafaxine	5-HT ₂ α_1 H ₁ - α_2 , 5-HT _{2a}

* Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

** Inhibiteurs de la monoamine-oxydase type A

Mécanisme d'action et effets

- Le bloc de la recapture des monoamines (noradrénaline, sérotonine) dans la terminaison, de même que l'inhibition (réversible) de la MAO-A, augmentent la concentration synaptique de NA et/ou 5-HT dans le SNC.
- L'effet antidépresseur ne se manifeste chez le sujet déprimé qu'après un délai d'environ 1 à 4 semaines. Il n'est donc pas dû qu'à cette augmentation, mais à des conséquences à plus long terme sur la signalisation intracellulaire, avec peut-être par exemple une synthèse accrue de facteurs neurotrophiques (BDNF) ou la normalisation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.
- La kétamine (cf. [kétamine](#)), dont l'isomère « S » est commercialisé dans le traitement de la dépression, bloque les récepteurs NMDA et faciliterait par ce biais la libération de BDNF. Un effet direct sur le récepteur au BDNF (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) n'est pas exclu. L'effet de la kétamine sur les symptômes dépressif est généralement rapide, mais fugace. La psylocybine (thérapie encore expérimentale dans le traitement de la dépression) agirait également sur ce récepteur.
- L'efficacité thérapeutique des antidépresseurs est à peu près équivalente (~ 1/3 d'échecs), quel que soit le mécanisme d'action. Ils diffèrent par leurs effets indésirables :
 - les tricycliques entraînent sédation, prise de poids, bloc des récepteurs alpha et muscariniques, et surtout, un risque (légal) d'arythmies lors de surdosage, par bloc des canaux Na⁺ et K⁺;
 - les ISRS (fluoxétine, etc.) et les inhibiteurs de la MAO-A (moclobémide) n'ont pas ces effets ; ils peuvent par contre provoquer agitation et insomnie, ainsi que,

pour les ISRS, nausées (5-HT₃) et troubles sexuels. Les ISRS sont souvent associés à une augmentation de l'anxiété au début du traitement.

- Interactions : l'association (ou le surdosage) de médicaments stimulant le système sérotoninergique peut induire un *syndrome sérotoninergique* (cf. [Transmission sérotoninergique](#)). Certains antidépresseurs (fluoxétine, etc.) sont des inhibiteurs de cytochromes P450.
- Indications : dépression (tous), attaques de panique (ISRS), certaines douleurs neuropathiques (duloxétine, tricycliques).
- Effets secondaires : voir tableau. SIADH, effet ostéopéniant. (Es)citalopram : prolongation de l'intervalle QT

	nausées	diarrhées	Insomnie	céphalées	vertiges	sédation	dysf. sex	Prise de poids
bupropion	+++	++	+++	++++	+	+	+	+
citalopram	+++	++	++	++	+	++	++++	+
escitalopram	+++	++	++	+++	+	++	++++	+
duloxétine	+++		++	++	++	++	++++	+
fluoxétine	+++	+++	+++	+++	++	++	++++	+
paroxétine	+++	++	+++	++++	++	++	++++	++
sertraline	++++	+++	+++	+++	++	++	++++	+
venlafaxine	++++	++	+++	+++	++	++	++++	+
mirtazapine	+	++	++	+++	++	++++	+	+++++
trazodone	++		+	+	+	++++	+	+

Notes :

- *bupropion* : antidépresseur inhibant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Est aussi utilisé pour faciliter le sevrage tabagique. Abaisse le seuil épileptogène
- *atomoxétine* : action essentiellement sur le transporteur à la NA. Utilisé dans le traitement de du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité
- *duloxétine* : antidépresseur agissant sur la NA>5HT et commercialisé pour le traitement des états douloureux chroniques
- *millepertuis* (*Hypericum perforatum*) : plante dont les extraits ont un modeste effet antidépresseur (dans la dépression légère à moyenne) ; attention aux interactions médicamenteuses, car le millepertuis est un inducteur enzymatique !

Stabilisateurs de l'humeur

Il n'existe pas une définition univoque d'un stabilisateur de l'humeur (SH), et certaines autorités n'utilisent plus ce terme (CANMAT). Néanmoins, pour certains auteurs, un SH devrait être efficace (1) pour le traitement de la manie, (2) de la dépression et pour (3) la prévention des rechutes. Seuls quelques médicaments répondent à ces critères.

Lithium

- *mécanisme*
 - s'accumule dans les cellules (par échange avec le Na⁺)
 - hypothèses : modulation des protéines G ou des voies de la signalisation intracellulaire (phosphatidyl-inositol). Effet antiapoptotique (inhibition de la glycogène-synthétase kinase)
- *effets*
 - stabilise l'humeur des patients atteints d'un trouble bipolaire (anciennement : psychose maniaco-dépressive)
 - ni sédatif, ni stimulant chez le sujet sain
- *cinétique*
 - administration orale
 - concentration plasmatique thérapeutique de l'ordre de 0,5-0.8 mmol/l, à *surveiller* (marge thérapeutique étroite)
 - élimination rénale (filtration + réabsorption): diminuée en cas d'insuffisance rénale, lors d'utilisation de diurétiques, de médicaments agissant sur l'axe RAA ou d'AINS
- *effets indésirables*
 - nausées, tremblements, soif et polyurie (réduit la stimulation de l'adénylcyclase induite par la vasopressine)
 - prise de poids
 - hypothyroïdie (voir [Antithyroïdiens](#))
 - >2 mmol/l : vomissements, diarrhées, ataxie, puis confusion, coma
- *indications*
 - traitement à long terme (prophylaxie) du trouble bipolaire; avantage sur les autres stabilisateurs de l'humeur : diminue le risque de suicide, élevé dans cette affection
 - traitement à court terme d'un épisode maniaque et (moins efficace) de la dépression bipolaire

Autres stabilisateurs de l'humeur

- *Acac. valproïque* : voir [Antiépileptiques](#) .
- *olanzapine , quétiapine* : voir [Antipsychotiques \(neuroleptiques\)](#).

Stimulants du SNC / psychotomimétiques / hallucinogènes

Exemples	Mécanisme et effets	Cinétique/Remarque
- <i>cocaïne</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>bloque la recapture des monoamines</i> (transporteurs NA, 5-HT et DA) - euphorie, désinhibition, exaltation des perceptions, suppression du besoin de sommeil, inhibition du centre de l'appétit, tachycardie, hypertension, mydriase - surdosage : hyperthermie, arythmies, convulsions - <i>dépendance</i> (sevrage : adynamie, dysphorie, dépression) 	<ul style="list-style-type: none"> - sel hydrosoluble, <i>prise</i> (voie nasale) ou <i>i.v.</i> - cocaïne-base (« crack »), <i>fumée</i> - demi-vie ~90 min. - anesthésique local (ORL)
- <i>amphétamine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>provoque la libération des monoamines</i> en mettant en "mode efflux" les transporteurs NA, DA et 5-HT normalement responsables du recaptage. - effets semblables à ceux de la cocaïne, psychotogène 	<ul style="list-style-type: none"> - voie orale ou <i>i.v.</i> - élimin. accélérée par l'acidification urinaire (base faible, pK_a 9,9)
- autres :	<ul style="list-style-type: none"> - <i>métamphétamine</i>, <i>méthylphénidate</i> (Ritaline®), modafinil - <i>méthylènedioxy-métamphétamine</i> (« ecstasy ») : agit comme l'amphétamine, mais surtout sur le transporteur de la 5-HT; surdosage : hyperthermie, déshydratation, risque de syndrome sérotoninergique (voir Transmission sérotoninergique) 	
- <i>tétrahydrocannabinol</i> (delta-9-THC)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>agoniste CB₁</i> (récepteur aux cannabinoïdes, présynaptique : inhibe la libération de transmetteurs) - euphorie, relaxation, altération des perceptions (notamment visuelles) - facteur de risque de psychoses chez le sujet prédisposé 	<ul style="list-style-type: none"> - principe actif du cannabis, qui donne <i>marihuana</i>, <i>hashish</i>
- <i>lysergide (LSD)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>agoniste 5-HT₂</i> - euphorie, altération des perceptions, symptômes psychotiques : hallucinations, dépersonnalisation - pas de dépendance, ni d'addiction 	<ul style="list-style-type: none"> - demi-vie env. 3 h - autres : <i>mescaline</i> et <i>psilocybine</i> <i>NB : ces hallucinogènes interagissent aussi avec d'autres sous-types de récepteurs à la 5-HT.</i>

Exemples	Mécanisme et effets	Cinétique/Remarque
- <i>phencyclidine</i> (« angel dust »)	- <i>antagoniste NMDA</i> - effets semblables à ceux du LSD	- voir <i>kétamine</i> Anesthésiques généraux utilisés par voie i.v.)
- <i>anticholinergiques</i>	- à dose toxique, délire, confusion	- voir Antimuscariniques (anticholinergiques)

CBD (cannabidiol)

- Utilisé à haute dose comme antiépileptique (syndrome de Dravet ou Lennox-Gastaut). Peu ou pas d'effet analgésique ou anxiolytique.

Mécanisme d'action peu clair. Peu d'affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. Serait un agoniste inverse du récepteur CB1. Active et désensibilise le récepteur TRPV1 (*transient receptor potential vullinoid type 1*).

Analgésiques morphiniques (opioïdes)

Exemples	Action	Dose ¹ (mg)	Cinétique / Remarques
- <i>morphine</i>	Ago μ	10	- biodisponibilité orale 30-40% - durée de l'effet analgésique (dose unique parentérale) env. 4-5 h - glucuroconjugaison + excrétion rénale (glucuroconjugué en position 6 actif)
- <i>diamorphine</i> (<i>héroïne</i>)	"	5	- <i>diacétyl</i> -Mo, plus lipophile - après injection i.v., passage rapide dans le SNC, où elle est transformée en Mo
- <i>codéine</i>	"	120	- <i>méthyl</i> -Mo, meilleure biodisponibilité orale - utilisée comme "opioïde faible" (2 ^e palier OMS) et comme antussif. Proscrit chez l'enfant - environ 10 fois moins puissante que la Mo, car n'est que partiellement (10%) transformée en Mo par un cytochrome P450 - la codéine n'a pas d'effet analgésique chez les sujets <i>mauvais métaboliseurs</i> (10% population)
- <i>méthadone</i>	"	10	- meilleure biodisponibilité orale - durée plus longue (en adm. chronique) - utilisée chez les sujets dépendants aux opiacés
- <i>fentanyl</i>	"	0,1	- voie parentérale (anesthésio), durée env. 20 min (par redistribution), plus rarement buccale. - voie transdermique (analgésie de longue durée)
- <i>tramadol</i>	"		- agoniste μ et modulateur des transmissions noradrénergique / sérotoninergique - "opioïde faible" (cf. codéine)
- <i>buprénorphine</i>	Ago partiel ²	0,3	- administrable par voie sublinguale et transdermique - forte affinité de liaison, qui contribue à une durée d'effet prolongée (6-8 h) et cause une « résistance » à la compétition par la naloxone
- <i>naloxone</i>	Antag		- antagoniste compétitif pur (déclenche le sevrage chez le sujet dépendant !) - indiquée pour traiter un surdosage de morphiniques (NB : courte demi-vie, env. 1 h). - faible biodisponibilité - Utilisé po en association avec <i>l'oxycodone</i> , un opiacé fort pour réduire faiblement la constipation.

¹ dose équianalgésique (voie parentérale)

² la buprénorphine (agoniste partiel μ) peut déclencher le sevrage chez un sujet morphino-dépendant. Classé en palier 2 ou 3

Mécanisme d'action

- Récepteurs (μ , κ , δ) dont le plus important du point de vue fonctionnel est le type μ (niveaux central, médullaire et périphérique)
- Couplé à des protéines $G_{i/o}$ dont la sous-unité bêta-gamma active des canaux K^+ (\downarrow activité neuronale) ou bloque des canaux Ca^{2+} (\downarrow libération de transmetteurs)
- Peptides opioïdes (ligands endogènes, pouvant être déplacés par la naloxone) :
 - *enképhalines* (pentapeptides) : neurotransmetteurs (interneurones)
 - *dynorphines* et *endorphines* : neurotransmetteurs/neuromodulateurs

Morphine

- alcaloïde de l'opium, extrait du pavot (*Papaver somniferum*)

- | | |
|----------|---|
| - effets | <ul style="list-style-type: none"> - analgésie, modification de l'humeur (euphorie/dysphorie), effet « stupéfiant » (« sensation de planer »), dépression du cortex (attention, idéation, mémoire) - dépression respiratoire : diminue la sensibilité des centres respiratoires à l'hypercapnie - nausées et vomissements: stimulation de la zone chimiosensible de l'<i>area postrema</i> - inhibition du centre de la toux : un effet qui peut être obtenu indépendamment des autres (<i>codéine</i> à faible dose, <i>dextrométhorphane</i>) - miosis (constriction pupillaire) : diagnostic dépendance ! - \downarrow sécrétions et péristaltisme intestinal (effet constipant),
 \uparrow tonus des sphincters : retarde la vidange gastrique, augmente la pression dans les voies biliaires, rétention urinaire - effet antidiurétique, par libération de vasopressine - libère de l'histamine des mastocytes |
|----------|---|

- effets indésirables
 - se déduisent des effets ci-dessus ; en cas de surdosage (traitement par la naloxone), mort par arrêt respiratoire
 - *tolérance* aux opioïdes (pas pour miosis et constipation) : d'apparition rapide, mécanisme pharmacodynamique
 - *dépendance* (*sevrage* : « sensation de froid », écoulement nasal, angoisse, insomnie, diarrhées, douleurs)

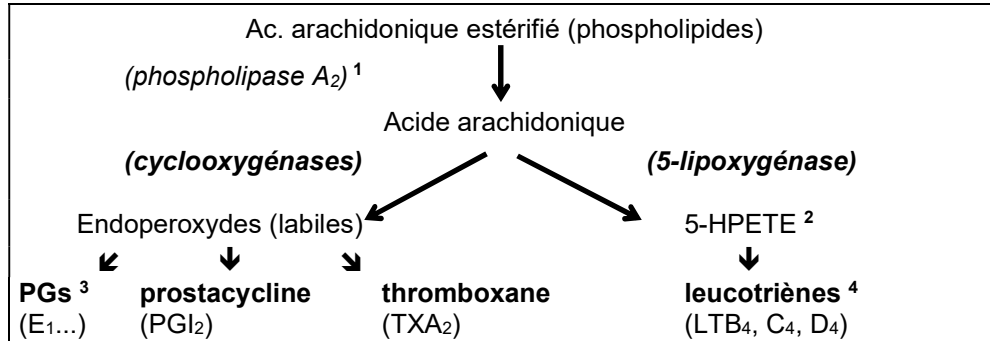
Autres médicaments

- *péthidine* - agoniste μ ; métabolite neurotoxique : norpéthidine. A éviter
- *lopéramide* - agoniste μ utilisé comme antidiarrhéique : exclu du SNC, à dose thérapeutique, par rétro-transport (glycoprotéine P).

Analgésiques-antipyrétiques / anti-inflammatoires (AINS)

Exemples	Analg.-antipyr.	Anti-inflamm.	Remarques
- <i>acide acétylsalicylique</i>	X X	X	- posologie $\leq 2-3$ g/j - posologie $\geq 3-4$ g/j
- <i>paracétamol</i>	X		
- <i>ibuprofène</i> - <i>diclofénac</i> - <i>naproxène</i> - <i>ac.méfénamique</i> - <i>novaminesulfone</i>	X	X	- antiinflamm. non stéroïdiens (AINS) - autres : <i>indométacine</i> - <i>la novaminesulfone est associée à des agranulocytoses. Inducteur enzymatique. N'est jamais un médicament de 1^{er} choix</i>
- <i>célécoxib</i>	X	X	- inhibiteur "COX-2 sélectif"

Médiateurs dérivés de l'acide arachidonique



¹ Inhibée par l'*annexine I (lipocortine)*, une protéine induite par les glucocorticoïdes (GC), mais dont l'importance en tant qu'anti-inflammatoire est inconnue. Par ailleurs, les GC répriment la transcription de la COX-2

² Acide hydroperoxy-eicosatétraénoïque

³ PGs = prostaglandines

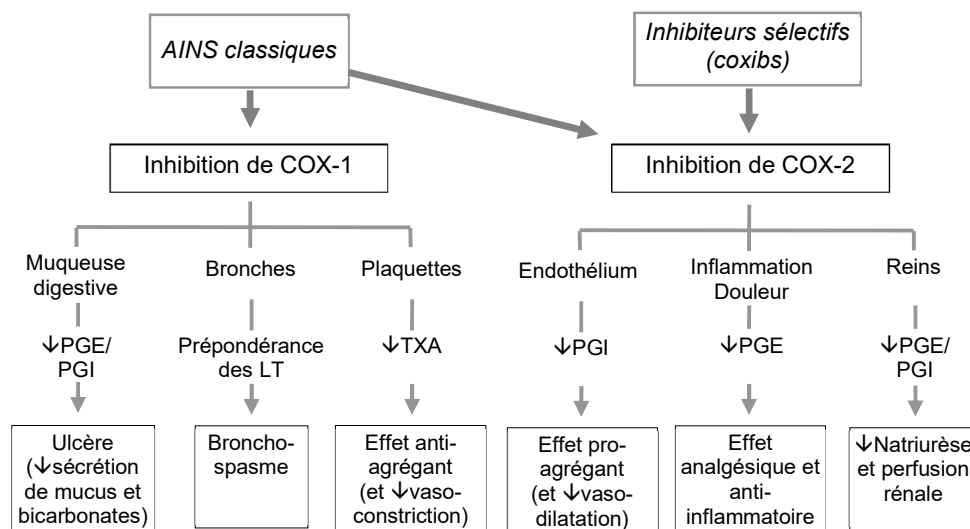
⁴ Médiateurs de l'inflammation, bronchoconstricteurs, etc.

- Iso-enzymes des cyclooxygénases :

- COX-1, « constitutive », exprimée dans la plupart des tissus, *enzyme de régulation*
- COX-2, « inductible » sous l'action des cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation, *enzyme d'adaptation*. NB : aussi exprimée en conditions physiologiques dans certains organes.

Mécanisme d'action et effets

Inhibent les cyclooxygénases (COX-1 et/ou COX-2)



- analgésie : les PGs sensibilisent les terminaisons nerveuses (nocicepteurs) à l'action d'agents algésiques (comme la bradykinine) et modulent la transmission au niveau spinal
- effet anti-inflammatoire : les PGs sont un des médiateurs de l'inflammation
- effet antipyrétique : des PGs sont produites dans l'hypothalamus en réponse à l'interleukine-1
- rétention hydrosaline, qui diminue l'effet des antihypertenseurs/diurétiques et peut aggraver une insuffisance cardiaque
- risque d'insuffisance rénale aiguë : des PGs contribuent à maintenir la perfusion rénale en cas d'hypovolémie/hypotension
- Par rapport aux AINS "classiques", les études cliniques des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont montré :
 - même efficacité analgésique et anti-inflammatoire
 - diminution significative du risque de toxicité digestive (NB : avantage perdu en cas de traitement concomitant avec de l'acide acétylosalicylique à dose antiagrégante !)
 - même risque d'insuffisance rénale et de rétention hydrosaline
 - Le risque des événements cardiovasculaires aigus (infarctus, etc.) pourrait être plus élevé. Une explication serait le déséquilibre entre synthèse inchangée du thromboxane et diminuée de la prostacycline (voir schéma).

Acide acétylsalicylique

- *effet antiagrégant* (voir aussi [Hémostase](#))
 - pour expliquer l'inhibition (irréversible, par acétylation) de la synthèse de thromboxane dans les plaquettes, mais pas celle de prostacycline dans l'endothélium vasculaire :
 - les plaquettes, dépourvues de noyau, ne peuvent pas synthétiser de nouvelles COX
 - les plaquettes sont exposées, dans la circulation porte, à des concentrations plus élevées d'acide acétylsalicylique "intact" que l'endothélium des vaisseaux systémiques
- *cinétique*
 - acide faible, absorption de la molécule non dissociée
 - hydrolyse en salicylate par des estérases (demi-vie 20 min)
 - métabolisme hépatique *saturable* du salicylate
 - filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire du salicylate (transporteur des anions organiques) et réabsorption de la forme non ionisée (en cas de surdosage, alcaliniser les urines)
- *surdosage*
 - bourdonnements d'oreille, troubles auditifs, stimulation de la respiration, ↓PCO₂ : alcalose respiratoire
 - surtout chez l'enfant : hyperthermie, acidose métabolique et déshydratation

Paracétamol

- *effets*
 - Mécanisme d'action encore mal élucidé. Inhiberait la synthèse de prostaglandines dans le SNC (inhibition de l'activité peroxydasique de la PGH₂ synthase, distinct du site de la COX): effet antinociceptif central (spinal et cortical). Potentialiserait des voies sérotoninergiques de la moelle épinière inhibitrices de la douleur. Métabolisé en un composé (N-acylphénolamine) qui agirait sur les récepteurs interagit avec le récepteur au cannabinoïdes (N-acylphénolamine) ou auCB1 et sur le récepteur TRPV1 (*transient receptor potential vallinoid typevanilloid 1*). (TRPV1), appelé aussi récepteur à la capsaïcine (poivre de Cayenne !)
 - n'a pas les mêmes effets indésirables que les AINS
- *cinétique et surdosage*
 - à dose thérapeutique (≤ 4 g/j), inactivé par (glucurono-) conjugaison, seule une petite fraction étant oxydée par des cytochromes (inductibles !) en un métabolite *N-oxyde* toxique, qui est normalement inactivé par le glutathion
 - lors de surdosage, ce métabolite, dont la production dépasse la capacité d'inactivation du glutathion stocké dans les cellules, provoque une *nécrose hépatocellulaire*
 - traitement : *acétylcystéine* i.v. (un donneur de -SH, comme le glutathion), si possible dans les premières 15 h suivant l'intoxication

AINS*- cinétique*

- acides faibles, fortement liés aux albumines plasmatiques
- les médicaments cités ont une demi-vie courte (2-4 h), sauf le piroxicam (40 h)
- le célécoxib a une demi-vie intermédiaire d'environ 11 h.

Note : traitement de fond de l'arthrite rhumatoïde

- *Méthotrexate* à petites doses (cf. [Anti-cancéreux et immunosuppresseurs](#)) plus rarement *sulfasalazine*
- Inhibiteurs du TNF- α (cytokine pro-inflammatoire), par exemple :
 - *infliximab* anticorps monoclonal
 - *étanercept*, récepteurs solubles

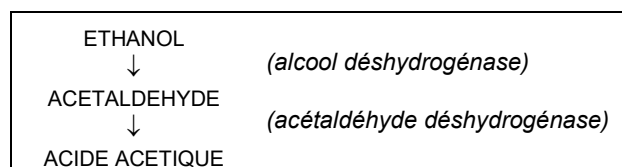
Médicaments de la goutte

Indic.	Exemples	Mécanisme/effets	Effets indésirables
Crise	- AINS (par ex., <i>diclofénac</i>)	- premier choix	
	- <i>prednisone</i>	- Est fréquemment utilisé lors de contre-indications aux AINS.	- Voir Corticostéroïdes
	- <i>colchicine</i>	- se lie à la tubuline, inhibe l'appareil microtubulaire cellulaire - diminue la réponse inflammatoire aux dépôts de cristaux d'urate	- vomissements, diarrhées - atteinte moelle - inhibe la transmission neuromusculaire - dose maximale par jour à ne pas dépasser - attention aux interactions médicamenteuses
Inter-valle	- <i>allopurinol</i>	- isomère de l'hypoxanthine - diminue la formation d'acide urique en <i>inhibant la xanthine-oxydase</i>	- allergies cutanées (augmenter progressivement les doses) - n'est pas indiqué en cas de crise.
	- <i>benzbromarone</i> (pas commercialisée en Suisse) - <i>probénécide</i> : courte demi-vie	- <i>uricosurique</i> : compétition pour les mécanismes de transport rénal - à dose thérapeutique, l'inhibition de la réabsorption est prépondérante	- à faible dose, peut inhiber plus la sécrétion que la réabsorption (→ rétention !) - NB : à haute dose, les salicylates sont uricosuriques.

Ethanol

- *mécanisme/effets*
 - dépresseur du SNC : renforce notamment la transmission GABAergique et inhibe la transmission excitatrice (voir [Anesthésie générale](#))
 - provoque une ataxie proportionnelle à la dose
 - vasodilatation
 - ↑ diurèse (inhibition de la sécrétion de vasopressine)
 - ↑ HDL, lors de la prise régulière, à petites doses, mais pas d'effet « cardioprotecteur ».

- *cinétique*
 - distribution dans l'eau totale, oxydation en 2 étapes :



- l'alcool-déshydrogénase est saturée dès ~0,1 pour mille d'alcool (→ cinétique d'élimination d'ordre zéro : vitesse constante, environ 10 g/h), à cause d'un apport limité de NADH comme co-facteur
- les oxydases des microsomes jouent un rôle annexe et variable (augmentation lors d'usage chronique)
- très faible élimination par voie rénale (réabsorption) et pulmonaire (intérêt médico-légal : proportionnelle à l'alcoolémie)
- *intox. aiguë*
 - dépression respiratoire, hypothermie, hypoglycémie et acidocétose, acidose lactique (qui peut entraîner hyperuricémie et crise de goutte)
 - traitement : pas d'antagoniste, éventuellement hémodialyse
- *intox. chronique*
 - dépendance; sevrage : convulsions, délire, hallucinations (*delirium tremens*), traité par une *benzodiazépine* (+ vit B₁)
 - hypertension artérielle, carences (protéines, vitamines), atteinte hépatique, myocardique, SN central et périphérique
- *traitement médicamenteux de l'alcoolisme*
 - *disulfirame* (Antabus[®]) : inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase; la prise d'alcool entraîne alors l'accumulation d'acétaldéhyde (vasodilatation, stimul. resp., nausées...)
 - la *naltrexone* (antagoniste opioïde), l'*acamprosate* (qui inhibe, entre autres, les acides aminés excitateurs), le topiramate (v. « antiépileptiques ») diminuent le "craving", ou envie irrésistible de boire. Les évidences concernant l'efficacité du baclofène dans cette indication sont toujours faiblesujettes à caution.

Anesthésiques locaux

Exemples	Effets	Cinétique/remarques
- <i>lidocaïne</i>	- pour l'anesthésie par infiltration, utilisée à la concentration de 0.5-2% - surdosage : <i>signes SNC</i> (troubles auditifs et visuels, secousses musculaires, anxiété, puis convulsions, arrêt respiratoire); <i>signes cardio-vasculaires</i> (troubles du rythme et vasodilatation) - aussi antiarythmique	- type <i>amide</i> : inactivée par des oxydases hépatiques - durée d'action env. 2 h, prolongée par un vasoconstricteur (agoniste α); NB : risque de nécrose (doigts, nez, pénis)
- <i>bupivacaine</i>	- plus puissante (0,125-0,5%) - surdosage : dépression myocardique prépondérante	- idem, plus longue durée

Autre : *procaïne*, type *ester*, courte durée

Mécanisme d'action

- bloc des canaux Na^+ voltage-dépendants, ce qui ralentit ou inhibe la génération du potentiel d'action ; affinité plus grande pour le canal ouvert ou inactivé
- bases faibles : entrent dans la cellule sous *forme non ionisée* (\downarrow en cas de pH acide, inflammation), bloquent le canal sous *forme cationique* (de l'intérieur)
- bloquent la conduction d'abord dans les fibres de plus petit diamètre (douleur, sensibilité au froid/chaud, etc.) puis, finalement, dans les fibres motrices
- dans l'anesthésie péridurale/spinale, l'effet des anesthésiques locaux est renforcé par l'association d'un opioïde (*fentanyl*, etc.) ou d'un agoniste α_2 (*clonidine*)

Autres bloqueurs des canaux Na^+

- *cocaïne* : anesthésique local (aussi en surface) et sympathomimétique
- voir aussi antiarythmiques (classe I), antiépileptiques (*carbamazépine*, etc.), β -bloqueurs (*propranolol*), *chlorpromazine*, etc.
- *saxitoxine* et *tétradotoxine* bloquent le canal Na^+ sur un autre site, accessible directement de l'extérieur de la cellule : intérêt expérimental et toxicologique

SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Inotropes positifs

Classe	Exemples	Mécanisme	Indication
Agonistes β_1 -adrénergiques	- <i>adrénaline</i> - <i>noradrénaline</i> - <i>dopamine</i> - <i>dobutamine</i>	\uparrow AMP cyclique (\uparrow $\text{Ca}^{2+}_{i.c.}$)	Insuffisance cardiaque aiguë (réanimation)
Digitaliques (glycosides de la digitale)	- <i>digoxine</i>	Inhibition de la Na^+, K^+ -ATPase (\uparrow $\text{Ca}^{2+}_{i.c.}$)	Fibrillation auriculaire (faible place).

Mécanismes de l'effet inotrope +

- l'activation du récepteur β , couplé à une protéine G, stimule l'adénylyl-cyclase ce qui augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique; des protéines-kinases AMPc-dépendantes effectuent des phosphorylations sur :
 - les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants : \uparrow influx de Ca^{2+} lors du potentiel d'action \rightarrow relargage accru du reticulum sarcoplasmique (*calcium-induced calcium release*)
 - le phospholamban, une protéine régulatrice qui inhibe la Ca^{2+} -ATPase du reticulum à l'état déphosphorylé : \uparrow repompage \rightarrow stocks accrus de Ca^{2+}
 - la troponine I : \downarrow liaison du Ca^{2+} à la troponine C

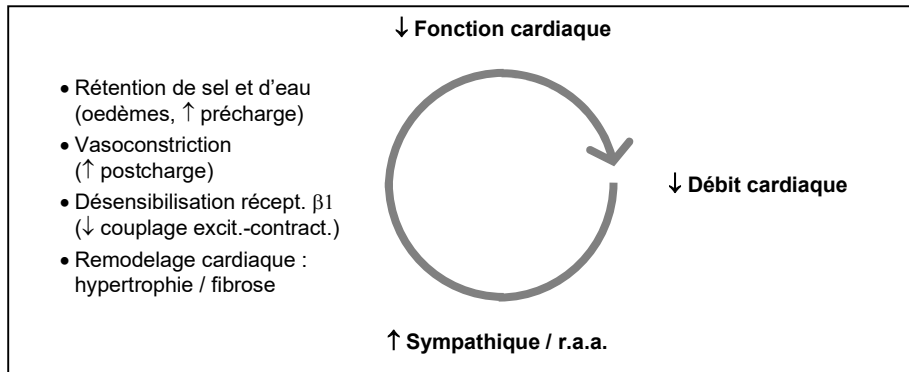
Bilan : systole plus forte et plus courte, mais \uparrow dépense énergétique
- la digoxine inhibe la Na^+, K^+ -ATPase (\uparrow Na^+ intracellulaire, \downarrow gradient); l'activité de l'échangeur sodium-calcium du sarcolemme est perturbée, ce qui entraîne une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire et des stocks accrus de Ca^{2+}
- La digoxine n'a qu'une place très limitée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (pas de baisse de la mortalité, mais réduit les réhospitalisations).

Digoxine

- *autres effets*
 - ralentit la fréquence cardiaque et la conduction a.-v. (notamment par effet vagal), un effet utile en cas de fibrillation auriculaire, qui est la principale indication de la digoxine.
 - augmente le débit chez l'insuffisant cardiaque, ce qui normalise le rythme, la pression pulmonaire et la diurèse
- *cinétique*
 - administration orale (biodisponibilité d'environ 75%) ou i.v.
 - élimination surtout rénale (molécule inchangée)
 - longue demi-vie (24-36 h), prolongée chez le patient âgé.
- *interactions*
 - le K^+ diminue l'affinité pour la Na^+,K^+ -ATPase : l'hyperkaliémie diminue / l'hypokaliémie augmente les effets de la digoxine (attention en cas de ttt. diurétique !)
 - vérapamil, amiodarone : diminuent la clairance rénale de la digoxine
- *effets indésirables (surdosage)*
 - marge thérapeutique étroite !
 - troubles digestifs, anorexie, nausées
 - pouls bigéminé ("delayed afterdepolarizations", dues à la surcharge en Ca^{2+} i.c.), extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire
 - bradycardie, bloc a.-v.
 - SNC : céphalées, troubles de la vision des couleurs, désorientation
- *traitement du surdosage*
 - anticorps antidigoxine (rarement utilisé)
- *indication*
 - fibrillation auriculaire, plus rarement lors d'insuffisance cardiaque, voir page suivante

Médicaments de l'insuffisance cardiaque

- Les mécanismes de compensation à l'insuffisance cardiaque (stimulation du sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone) ont des effets néfastes à la longue, qui tendent à aggraver l'insuffisance (cercle vicieux) :



- En inhibant ces mécanismes de compensation, les médicaments diminuent les symptômes et améliorent la qualité de vie des patients. Ceux qui interfèrent avec le remodelage (dans lequel sont impliquées les catécholamines, l'angiotensine II et l'aldostérone) ralentissent la progression et améliorent la survie des patients

1) Améliorent les symptômes et la survie:

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
- les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine
- certains bêta-bloqueurs (efficacité démontrée notamment pour le métoprolol, le bisoprolol, le nébivolol et le carvedilol), à doses lentement progressives (!)
- un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone)
- sacubitril : inhibe la néprilysine (endopeptidase). Lors du traitement, une hausse des taux de bradykinine et de peptides natriurétiques est mesurée (réduction de la vasoconstriction et de la rétention hydro-saline). Utilisé en association avec un sartan car augmente les taux d'angiotensine II.
- certains inhibiteurs de la SGLT2 (antidiabétiques): dapagliflozine, empagliflozine: le mécanisme par lequel les gliflozine exerce un effet bénéfique n'est pas connu avec certitude:
 - augmentation de l'excrétion de Na^+ ,
 - bénéfique secondaire à la baisse de la glycémie,
 - effet direct au niveau du myocarde, par exemple en bloquant l'échangeur Na^+/H^+ , (NHE-1), dont l'expression est augmentée lors de diabète de type 2 et chez l'insuffisant cardiaque. Cette inhibition se traduit par une baisse du Na^+ et Ca^{++} cytosolique.

2) Améliorent les symptômes mais pas la survie:

- Diurétiques et digoxine

3) Autres médicaments de l'insuffisance cardiaque :

- **ivabradine**: bloqueur des canaux If du nœud sinusal : réduit la fréquence cardiaque sans affecter la contractilité myocardique, la TA ou la conduction AV. Utilisé dans l'insuffisance cardiaque chez les patients en rythme sinusal. Faible effet sur la mortalité.
- **vericiguat** : Augmente la production de cGMP en activant directement la guanylate cyclase soluble (sans augmentation de la formation de NO). Effet relaxant musculaire et vasodilatateur.
- **omecamtiv mecarbil** : activateur de la myosine au niveau du myocarde. Augmente la contractibilité cardiaque.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë (décompensation) fait appel aux vasodilatateurs (nitrés), diurétiques (de l'anse) et parfois avec les agents suivants :

- **néséritide** : *brain natriuretic peptide* recombinant (peptide natriurétique, vasodilatateur, diminue la précharge)
- **lévosimendan** : « sensibilise » les fibres au calcium. Agit aussi en inhibant la phosphodiesterase (PDE) de type 3.
- **milrinone** : Inhibiteur de la PDE-3
- **tolvaptan** antagoniste du récepteur V₂ de la vasopressine, diminue la rétention hydrique (et le risque d'hyponatrémie). Également utilisé pour le traitement de l'hyponatrémie (SIADH) et de la polykystose rénale.

Sympathomimétiques : effets cardiovasculaires

	α	β_1	β_2	Fréquence cardiaque	Débit cardiaque	Résistance vasc. totale
Adrénaline • faible dose • dose élevée	\pm +++	+ ++	+ ++	\uparrow \uparrow/\downarrow ¹	\uparrow $\uparrow/=$	\downarrow \uparrow
Noradrénaline	+++	++	0	\downarrow ¹	$\downarrow/=$	\uparrow
Isoprénaline	0	++	++	\uparrow	\uparrow	\downarrow
Dopamine • faible dose • dose élevée	\pm +++	+ ++	0 +	\uparrow \uparrow/\downarrow ¹	\uparrow $\uparrow/=$	\downarrow ² \uparrow

+ stimulation 0 sans effet

¹ diminution par réflexe vagal (bloqué par l'atropine)

² vasodilatation rénale et mésentérique par stimulation de récepteurs dopaminergiques

A faible dose, c'est donc l'effet vasodilatateur de l'adrénaline et de la dopamine qui prédomine, à dose plus élevée, c'est leur effet vasoconstricteur

- *phényléphrine* - agoniste α / vasoconstricteur : contre le rhume (gouttes nasales ou préparations orales) ou pour prolonger la durée d'action d'un anesthésique local (infiltration), mydriatique (gttes oculaires pour l'examen du fond d'œil)

- *adrénaline* - traitement du choc anaphylactique : voie i.m.

- *dopamine* - administration en perfusion. Interagit à faible dose sur les récepteurs D1 que l'on trouve dans plusieurs territoires vasculaires, en particulier au niveau rénal. Explique la natriurèse induite par cet agent.

- *dobutamine* - administration en perfusion. Relativement sélectif pour les récepteurs β_1 . Sans effet sur les récepteurs dopaminergiques

- autre : *éphédrine*, "sympathomimétique indirect", qui provoque la libération de noradrénaline en agissant sur le transporteur de la membrane présynaptique (voir aussi *amphétamine* et *cocaïne*)

Antiarythmiques

Classe ¹	Exemples	Bloc des canaux ²			Bloc des récept.			Remarque
		Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	α	β	M	
I.	<i>lidocaïne</i>	⊕ ³						Ib, cte <0,5 s ⁴
	<i>quinidine</i>	⊕ ³	+		+			Ia, cte 0,5-1 s
	<i>flécaïnide</i>	⊕						Ic. Forte affinité pour le canal Na ⁺
II.	<i>propranolol</i>					⊕		voir Bêta-bloqueurs
III.	<i>amiodarone</i>	+	⊕	+	+	+		l'effet β-bloqueur est dû au l-sotalol
	<i>sotalol</i>		⊕			+		
IV.	<i>vérapamil</i>			⊕				voir Bloqueurs des canaux Ca²⁺ (antagonistes du calcium, anticalciques)
–	<i>adénosine</i>							active canaux K ⁺

¹ Classification de Vaughan Williams

² En outre, la plupart des antiarythmiques diminuent l'automatisme (activité pacemaker)

³ Le bloc diminue la vitesse d'ascension (V_{max}) du potentiel d'action, ce qui diminue la vitesse de conduction de l'excitation (au niveau ventriculaire, allonge le QRS)

- l'affinité est plus grande pour l'état ouvert/inactivé du canal que pour l'état fermé (repos)
- le bloc est donc favorisé par la dépolarisation et par une fréquence élevée

⁴ Constante de temps de la disparition du bloc (dissociation du bloquant)

•**lidocaïne**: réduit efficacement les activités à hautes fréquences, particulièrement dans les tissus dépolarisés (effet "use"- et "state-dependent"). Utilisée principalement en cas de tachycardie ou fibrillation ventriculaire

•**amiodarone**: efficaces dans la majorité des troubles du rythmes de par ses actions multiples. Allonge le QT par bloc de canaux K⁺, mais les "torsades de pointe" restent relativement rares.

• adénosine, propranolol, vérapamil: efficaces dans les troubles du rythme supraventriculaires, par diminution de l'automatisme et/ou ralentissement de la conduction A-V. Le vérapamil supprime aussi les "after-depolarizations".

• Dans diverses situations, le traitement de choix n'est plus médicamenteux : implantation d'un défibrillateur automatique, ablation par radiofréquence

	Autres effets et effets indésirables	Cinétique et remarques
- <i>lidocaïne</i>	- cf. anesthésiques locaux - bloc rapidement réversible du canal Na ⁺ : ne devient apparent qu'à fréquence élevée	- adm. i.v. (faible biodisponibilité orale par effet de premier passage) - indication : tachyarythmies ventriculaires
- <i>quinidine</i>	- allonge le QRS - bloque aussi des canaux K ⁺ : prolonge le potentiel d'action (espace QT*) et la période réfractaire, peut causer un bloc a.-v. - nausées, vomissements, diarrhées - hypotension - SNC (cinchonisme) : céphalées, vertiges, troubles sensoriels	- isomère de la quinine (est aussi antimalarique) Peu ou pas utilisé- désuet
- <i>amiodarone</i>	- dépôts cornéens - photosensibilisation - troubles thyroïdiens (contient du iode) - fibrose pulmonaire	- demi-vie très longue (semaines !) - analogue sans iode : dronedarone : moins efficace
- <i>adénosine</i>	- hyperpolarise les cellules du noeud a.-v. en stimulant un récepteur A ₁ (purinergique) qui active des canaux K ⁺ _{ADO}	- adm. en bolus i.v. - demi-vie très courte (10 s !) - pour la conversion rapide des tachycardies supra-ventriculaires (grâce à sa courte durée d'action)

* De nombreux médicaments peuvent inhiber des canaux K⁺, notamment en cas de surdosage, ce qui allonge le QT et peut déclencher chez certains patients des arythmies ventriculaires ("torsades de pointe" à l'ECG) aux conséquences parfois mortelles. Par exemple :

Classe thérapeutique	Médicaments
• antiarythmiques	• quinidine, sotalol et autres (classes I et III)
• antidépresseurs	• amitriptyline, (es)citalopram
• antibiotiques	• érythromycine, clarithromycine, quinolones
• antiémétiques	• dompéridone (métoclopramide), ondansétron
• antipsychotiques	• lévomépromazine, halopéridol,
• opioïdes analgésiques	• méthadone

Antiangineux

Indication	Exemples	Mécanisme	Remarques
Crise	- <i>nitroglycérine</i> (voie sublinguale, spray)	- donneur de NO, vasodilatateur surtout veineux (↓ précharge) et coronaire (↑ perfusion)	- effet obtenu en 1-2 min - autre : <i>dinitrate d'isosorbide</i>
Prévention des crises	- <i>nitroglycérine</i> (transdermique ou orale retard)	- idem	- NB : tolérance ! - autre : <i>mononitrate d'isosorbide</i>
	- <i>bêta-bloqueurs</i>	- préviennent la stimulation sympathique du cœur à l'effort (↓ besoins en O ₂)	
	- <i>bloqueurs des canaux Ca²⁺</i>	- vasodilatation coronaire (↑ perfusion) et artérielle (↓ travail cardiaque)	- particulièrement en cas de spasmes des coronaires
	- <i>nicorandil</i>	- agit comme les nitrés <u>et</u> active des canaux K _{ATP}	- risque d'ulcère du tube digestif. - peu ou pas utilisé

Autre médicament pour la prévention des crises :

- *ivabradine* : inhibe le courant I_f, diminue la fréquence cardiaque sans diminuer la force de contraction (cf. β-bloqueurs)

Oxyde nitrique (NO) et dérivés nitrés

- le NO est synthétisé par une « NO-synthase » à partir de la l-arginine dans la cellule endothéliale, en réponse à des stimuli mécaniques (contraintes de cisaillement, "shear stress") ou chimiques (acétylcholine, bradykinine, etc.)
- très liposoluble, il diffuse dans la cellule musculaire lisse sous-jacente (demi-vie de quelques secondes) où il active une guanylate-cyclase cytoplasmique, ce qui augmente la concentration de GMPc ; la vasodilatation résulte des phosphorylations effectuées par des protéines kinases GMPc-dépendantes sur différentes cibles (en particulier la *myosin light chain [MLC] phosphatase*. La MLC déphosphorylée s'accompagne d'une relaxation)
- la nitroglycérine pénètre dans la cellule musculaire lisse vasculaire, où elle est transformée en NO par l'aldéhyde déshydrogénase mitochondriale
- la dysfonction endothéliale caractéristique de l'athérosclérose, avec sa production déficiente de NO, n'empêche donc pas la nitroglycérine d'être efficace
- diminution des effets (*tolérance*), en cas d'administration continue : la biotransformation de la nitroglycérine s'accompagne d'une production accrue de radicaux libres qui inhibent l'aldéhyde déshydrogénase et inactivent le NO

Nitroglycérine

- chim. - nitrate organique
- effets - relâche le muscle lisse, notamment vasculaire

	↗	veineuse	↓ retour veineux (↓ travail cardiaque)
Nitroglycérine → vasodilatation	→	artères coronaires	↑ perfusion
	↘	art. périphériques (> dose)	↓ pression artérielle (↓ travail cardiaque)

- à dose thérapeutique, *dilatation veineuse* prépondérante, qui diminue le retour veineux, donc la précharge cardiaque; la diminution du travail cardiaque (donc des besoins en O₂) corrige l'ischémie et fait cesser la douleur angineuse
- *dilatation coronaire*, qui améliore la perfusion en cas de sténose/spasme des coronaires (dus à l'athérosclérose et à la dysfonction de l'endothélium qu'elle entraîne). Cet effet est bien décrit chez les sujets sains, mais peu d'évidence qu'il participe à l'effet thérapeutique chez les patients athérosclérotiques.
- à plus forte dose, *dilatation des vaisseaux de résistance*, d'où baisse de la postcharge et du travail cardiaque
- en outre, inhibe l'agrégation plaquettaire (aussi un effet du NO)
- effets indésirables - dus à la vasodilatation : rougissement, céphalées, hypotension et tachycardie réflexe
- à très haute dose : méthémoglobinémie
- cinétique - adm. par *voie sublinguale*, pour couper la crise (par voie orale, dégradation hépatique massive au premier passage)
l'effet est obtenu en 1-2 min et dure env. 20 min
- adm. par *voie orale* (dose plus élevée) ou), pour la prophylaxie des crises
- *tolérance* ! La nitroglycérine perdant son efficacité après 8 h d'application, il faut ménager des intervalles sans médicament (par exemple la nuit, en cas d'angine d'effort stable)
- autres antiangineux - *nicorandil* (Dancor®) : agit comme les nitrés. De plus, active les canaux K_{ATP}, ce qui renforce son effet vasodilatateur. Efficace pour la prophylaxie, sans problème de tolérance. Associé à des atteintes du tube digestif.

Antihypertenseurs

Classe	Premier choix	Deuxième choix
<i>Inhibiteurs du syst. rénine-angiotensine</i> (p. suivante)	<ul style="list-style-type: none"> • IECA : <i>énalapril</i> (etc.) • antagonistes de l'angiotensine II : <i>losartan</i> (etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de la rénine : <i>aliskirène</i>
<i>Inhibiteurs du sympathique</i> Cf. Inhibiteurs du sympathique	<ul style="list-style-type: none"> • β-bloqueurs : <i>propranolol</i> (etc.) <i>carvédilol</i> (bloc $\alpha+\beta$) 	<ul style="list-style-type: none"> • α_1-bloqueurs : <i>prazosine</i> • agonistes α_2 : <i>clonidine</i>
<i>Vasodilatateurs (par effet direct sur le muscle lisse vasc.)</i> (cf. Bloqueurs des canaux Ca²⁺ (antagonistes du calcium, anticalciques))	<ul style="list-style-type: none"> • bloqueurs des canaux Ca²⁺ : <i>nifédipine</i> (etc.) <i>vérapamil</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • activateurs de canaux K_{ATP} : <i>minoxidil</i>
<i>Diurétiques</i> (cf. Diurétiques)	<ul style="list-style-type: none"> • "thiazides" : <i>hydrochlorothiazide</i> • "de l'anse" : <i>torasémide</i> • <i>spironolactone</i> 	<i>Lors d'HT résistante</i>

Traitement antihypertenseur

- D'abord, **monothérapie**, avec l'un des médicaments de premier choix

L'utilisation en première intention des β -bloqueurs dans le traitement de l'hypertension "non compliquée" s'accompagne d'un moindre effet sur la mortalité..

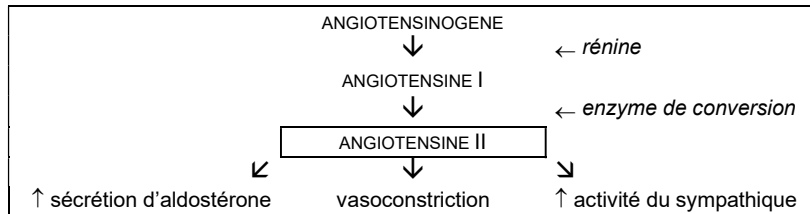
- Dans la plupart des cas, il est nécessaire d'**associer 2 (ou plusieurs) médicaments**
Les associations favorables combinent généralement un médicament qui inhibe le système r.a.a. avec un médicament qui n'inhibe pas le système r.a.a. (ou même qui l'active) :

- *inhibition r.a.a.* : IECA / antagonistes ATII / β -bloqueurs

- *pas d'inhibition r.a.a.* : diurétiques / bloqueurs des canaux Ca²⁺

L'association diurétique + β -bloqueur, longtemps considérée comme favorable, n'est plus recommandée car elle augmente le risque de diabète

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine



1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Enalapril
(et autres
"...pril")

- promédicament, transformé en acide énalaprilique (actif)
- inhibe la formation d'angiotensine II, empêche donc ses effets : vasoconstriction, rétention de Na⁺ (via l'aldostérone), stimulation sympathique centrale et périph. (via un récepteur présynaptique), co-facteur de remodelage tissulaire (voir [Médicaments de l'insuffisance cardiaque](#))
- diminue la résistance périphérique sans provoquer de tachycardie
- l'ECA est une kininase ; son inhibition a aussi pour effet d'augmenter la *bradykinine* (BK) circulante, qui est un vasodilatateur (aussi indirect par libération de PGs et de NO)
- effets indésirables
 - fréquent : toux sèche persistante (due à la stimulation de terminaisons nerveuses par la BK au niveau des bronches)
 - rare : angioedème (aussi dû à la BK)
 - hyperkaliémie (interaction avec les diurétiques d'épargne K⁺ !)
 - risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients dont la fonction rénale est maintenue par le système r.a.a.
 - malformations fœtales (contre-indication : grossesse)
- cinétique
 - demi-vie environ 11 h (autre ex. : *captopril*, courte demi-vie 2 h)
- indications
 - hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, prévention de l'atteinte rénale du diabète

2. Antagonistes du récepteur AT₁ de l'angiotensine

Losartan
(valsartan et autres
"...sartans")

- aussi efficace que les IECA
- avantages : n'augmente pas la BK (pas de toux) et reste efficace si d'autres enzymes que l'ECA produisent de l'angiotensine II
- ne bloque pas le récepteur AT₂, dont le rôle est encore peu clair. Contre-indiqué au cours de la grossesse.
- seul le losartan a des propriétés uricosuriques (inhibition transporteur URAT1).

3. Inhibiteur de la rénine

aliskirène

- antihypertenseur. Pas de supériorité par rapport aux IECA ou aux antagonistes AT₁.

Inhibiteurs du sympathique

Bêta-bloqueurs

- Propranolol**
(et autres "...lol")
- antagoniste compétitif (seule la forme « l » est active)
 - à très haute dose, bloque les canaux Na^+ (pour cet effet, la forme « d » est aussi active) ; en outre, le *d-sotalol* est un antiarythmique de la classe III (par bloc de canaux K^+)
- *effets (désirables et indésirables)*
- ↓ fréquence cardiaque (bradycardie sinusale), par ↓ pente de dépolarisation diastolique des cellules nodales
 - ↓ conduction a.-v. (peut aggraver un bloc)
 - ↓ force de contraction : peut aggraver une insuffisance cardiaque (décompensation), mais fait aussi partie du traitement de base de l'insuffisance cardiaque (voir [Médicaments de l'insuffisance cardiaque](#))
 - ↓ pression artérielle (sans hypotension orthostatique)
mécanismes postulés : ↓ fonction cardiaque, ↓ libération de rénine, ↓ libération de noradrénaline des terminaisons adrénergiques (par bloc d'un récepteur présynaptique facilitateur). Effet central
 - ↓ vasodilatation β_2 : sensation d'extrémités froides (phénomène de Raynaud)
 - SNC : fatigue, tendance dépressive, paresthésies
 - ↓ mécanismes de compensation à l'hypoglycémie
- *cinétique*
- administration orale, biodisponibilité très variable (premier passage hépatique)
 - oxydation hépatique, élimination rénale des métabolites, demi-vie 2-6 h. Utilisation de formes à libération prolongée.
- *indications*
- hypertension artérielle (pas un premier choix)
 - angine de poitrine (prophylaxie de l'angine d'effort)
 - insuffisance cardiaque (indication principale). Seuls quelques bêta-bloqueurs sont validés dans cette indication : métoprolol, carvédilol, bisoprolol, nébivolol, pas propranolol.
 - prévention secondaire (à court terme) après infarctus du myocarde
 - arythmies cardiaques
 - troubles du rythme de l'hyperthyroïdie
 - phéochromocytome (associé à un α -bloqueur)
 - SNC : prophylaxie de la migraine (voir [Résumé : antimigraineux](#)), tremblement essentiel, manifestations sympathiques des états d'anxiété (trac)

- glaucome : en application locale, diminue la sécrétion d'humeur aqueuse; ex.: gtttes oculaires de *timolol* ([Résumé : médicaments du glaucome](#))
- hypertension portale : indication principale du propranolol

Autres bêta-bloqueurs : se distinguent par des puissances différentes, une sélectivité β_1 éventuelle ou par leurs propriétés cinétiques

DCI	¹ Sélectif β_1	Agoniste partiel ²	Autre exemple
- <i>propranolol</i>	-	-	<i>sotalol</i> ³
- <i>métoprolol</i>	+	-	<i>aténolol</i> ³
- <i>oxprénolol</i>	-	+	<i>pindolol</i>

¹ à utiliser quand même prudemment chez l'asthmatique !

² aussi décrit comme « activité sympathomimétique intrinsèque »

³ moins lipophile (moins d'effets SNC, peu métabolisé), demi-vie plus longue

Alpha-bloqueurs

Prazosine

- antagonistes compétitifs, sélectifs alpha-1

Doxazosine

- diminue la résistance vasculaire périphérique sans déclencher de tachycardie réflexe : n'étant pas bloqué, le récepteur alpha-2 peut moduler la libération de noradrénaline

- *indications*

- risque d'hypotension (syncope) au début du traitement

- hypertension artérielle (pas un 1^{er} choix)

- traitements symptomatiques de l'hyperplasie bénigne de la prostate (*alfuzosine, tamsulosine*)

- *phentolamine* : non sélectif et peu spécifique (se lie aussi aux récepteurs H₁ et 5-HT)

Alpha et bêta-bloqueurs

- *labétalol* - diminue rapidement la résistance périphérique (sans tachycardie réflexe)
 - indications : hypertension (aussi pendant la grossesse) et crises hypertensives (voie i.v.)
- *carvédilol* - indications : hypertension (pas un 1er choix), prophylaxie de l'angine d'effort,
 - insuffisance cardiaque [Médicaments de l'insuffisance cardiaque](#)

Autres inhibiteurs du sympathique

- *clonidine* : en stimulant des récepteurs alpha-2 centraux, inhibe les centres sympathiques, ce qui diminue la pression artérielle (aussi utilisée en anesthésiologie pour ses effets analgésiques et sédatifs). Peu utilisé comme anti-hypertenseur
- *méthildopa* : transformée dans le SNC en α -*méthyl-noradrénaline*, qui est un *agoniste alpha-2*. Peu utilisé.

NB : moxonidine : antihypertenseur qui agirait comme agoniste des « récepteurs à l'imidazoline », peu caractérisés. Pharmacologiquement proche de la clonidine.

Bloqueurs des canaux Ca²⁺ (antagonistes du calcium, anticalciques)

	Vérapamil	Nifédipine
Classe ¹	- phénylalkylamines	- dihydropyridines
Mécanisme	- bloc des canaux Ca ²⁺ voltage-dépendants (type « L ») : ↓ probabilité d'ouverture lors de la dépolarisation	
	- site allostérique pour chaque classe, affinité plus grande pour le canal <i>activé/inactivé</i> que pour l'état de <i>repos</i>	
	- accès au site de liaison par le canal <i>ouvert</i> : bloc augmenté par une fréquence élevée de stimulation	- affinité plus grande pour l'état <i>inactivé</i> : bloc augmenté par une dépolarisation prolongée
Sélectivité tissulaire	artères ≤ coeur	artères > coeur
Effets coeur :		
↓ conduction a.-v.	++	0 ²
↓ fréquence	±	0 ²
↓ force de contraction	+	±
Vasodilatation :		
- coronaire	++	++
- périphérique (art. > veines)	++	+++
Effets indés.	- hypotension (<i>pas</i> orthostatique, réflexes conservés !)	
	- insuffisance cardiaque et/ou bloc a.-v. - constipation	- les formulations d'action rapide et brève induisent une stimulation marquée du sympathique, qui a des conséquences néfastes sur la survie des patients, en cas d'insuffisance ventriculaire gauche ou de suites d'infarctus. Elles sont maintenant en général abandonnées. - oedèmes périphériques, dus à la vasodilatation dans la microcirculation - autre : amlodipine
Cinétique	- adm. orale - métabolisme hépatique (effet de premier passage surtout pour le vérapamil)	

	Vérapamil	Nifédipine
<i>Indications</i>	- hypertension artérielle - angine d'effort et angine vasospastique	
	- antiarythmique	- crise hypertensive - muscle lisse (par exemple utérus : tocolyse)
<i>Interaction</i>	- β -bloqueurs : \downarrow conduction a.-v., \downarrow force de contraction	

¹ le *diltiazem* représente une 3^e classe ; son profil se rapproche davantage du vérapamil que de la nifédipine

² accélération (réflexe) possible

Activateurs de canaux K⁺ et autres vasodilatateurs

- *minoxidil*
 - ouvre des canaux K_{ATP}, hyperpolarise et relâche le muscle lisse vasculaire
 - effet particulier : stimule la pousse des cheveux (aussi en application topique)
 - autre exemple (même mécanisme) : *diazoxide* (dérivé des thiazides, non diurétique, mais hyperglycémiant)
- Autres vasodilatateurs :
 - *nitroprussiate de sodium*, agit comme la nitroglycérine; en perfusion, baisse rapide et dose-dépendante de la pression artérielle
NB : risque d'intoxication au cyanure en cas de surdosage !
 - *dihydralazine*, mécanisme inconnu

Utilisés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire :

- *bosentan*, ambrisentan : antagonistes de l'endothéline. Le bosentan a été initialement évalué dans l'HT essentielle et l'insuffisance cardiaque. Résultats mitigés.
- *prostacycline* de synthèse
- *sildénafil*, inhibiteur de phosphodiésterases (voir [Mécanismes de relaxation](#)).

Diurétiques

	furosémide	hydrochlorothiazide	amiloride
<i>Classe</i>	- diurétique de l'anse	- thiazide diurétique	- diurétique d'épargne K ⁺
<i>Mécanisme</i>	- bloc cotransporteur Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ de la branche ascendante de l'anse	- bloc cotransporteur Na-Cl du tube contourné distal	- bloc canal Na ⁺ épithélial (fin du tube distal et début du collecteur)
<i>Efficacité natriurétique</i>	- élevée (>15% du Na ⁺ filtré)	- moyenne (5-10%)	- faible (<5%)
<i>Dans l'urine</i>	↑ Na ⁺ K ⁺ H ⁺ Cl ⁻ Mg ²⁺ Ca ²⁺	↑ Na ⁺ K ⁺ H ⁺ Cl ⁻ Mg ²⁺ ↓ Ca ²⁺	↑ Na ⁺ ↓ K ⁺ H ⁺

Furosémide (Lasix®)

- *chim.* - acide faible, fortement lié aux protéines plasmatiques
- *effets* - atteint son site d'action après sécrétion par un transporteur des anions organiques du tube proximal (efficacité diminuée en cas de lésion tubulaire ou de compétition pour le transporteur)
- *effets systémiques*
 - *hypokaliémie* : augmentation de l'excrétion de K⁺ due à l'augmentation du « débit de Na⁺ » à la fin du tube distal / début du collecteur (site d'action des minéralocorticoïdes)
 - *alcalose métabolique*, qui aggrave l'hypokaliémie
 - *hypomagnésémie ; hypocalcémie*
 - *rétenion d'acide urique*, dont la réabsorption est augmentée par la contraction des volumes circulant et extracellulaire
 - tendance à l'*hyperglycémie*
 - perturbation (transitoire) du *métabolisme des lipoprotéines* : augmente LDL et triglycérides, diminue HDL
- *cinétique*
 - adm. par voie orale (en i.v., augmente la capacitance veineuse, un effet utile en cas d'oedème aigu du poumon)
 - demi-vie courte, env. 1 h
- *indications* - insuffisance cardiaque, etc.
- *Autre :* - *torasémide* : plus longue durée d'action. Biodisponibilité plus prédictible. Egalement antihypertenseur

Hydrochlorothiazide

- *effets*
 - identiques à ceux du furosémide, sauf :
 - agit plus distalement, d'où moindre efficacité natriurétique
 - effet opposé sur l'excrétion du Ca^{2+} : prévention ostéoporose
 - perte d'efficacité en cas d'insuffisance rénale
 - effet antidiurétique dans le diabète insipide
- *cinétique*
 - adm. orale, demi-vie env. 15 h
- *autre exemple*
 - *chlortalidone*, demi-vie env. 48 h

Diurétiques d'épargne potassique

- *amiloride*
 - bloque le canal Na^+ épithélial modulé par l'aldostérone :
 - ↓ réabsorption de Na^+ et, secondairement, l'excrétion de K^+
 - risque d'hyperkaliémie avec les suppléments de K^+ ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Le plus souvent associé à un thiazidique (hydrochlorothiazide)
 - adm. orale, sécrétion tubulaire par un transporteur des cations organiques
 - autre exemple : *triamtèrene*
- *spironolactone* (*Aldactone*®)
 - antagoniste compétitif du récepteur de l'aldostérone,
 - ↓ réabsorption de Na^+ et, secondairement, l'excrétion de K^+
 - effets indésirables endocriniens (gynécomastie)
 - risque d'hyperkaliémie avec les inhibiteurs r.a.a.
- *autres*
 - *éplérénone*, analogue de la spironolactone, moins d'effets endocriniens, *finérénone* : antagoniste non stéroïdien

Note : diurétiques pratiquement dépourvus d'efficacité natriurétique

- *acétazolamide*
 - inhibiteur de l'anhydrase carbonique : inhibe la réabsorption de bicarbonate dans le tube proximal, *alcalinise les urines* et augmente transitoirement l'excrétion de Na^+ et de K^+
 - la diminution du bicarbonate extracellulaire (acidose métabolique) lui fait perdre son effet rénal
 - *inhibe la sécrétion de l'humeur aqueuse*
 - indications : glaucome, prophylaxie du mal de l'altitude aigu. Décompensation cardiaque (en association)
- *mannitol*
 - diurétique osmotique, adm. en perfusion, filtré mais pas réabsorbé, retient de l'eau (↑ volume urinaire).

78

Hyperkaliémie

polystyrènesulfon
ate de sodium

- Parfois utilisé pour le traitement de l'hyperkaliémie.
- Efficacité modeste.
- Se lie à de nombreux médicaments. Attention aux atteintes intestinales

Hémostase

- L'héparine (non fractionnée) est l'anticoagulant des situations d'urgence : maladie thrombo-embolique, etc. Les héparines de bas poids moléculaire peuvent la remplacer dans la plupart des situations
- L'acide acétylsalicylique reste le « gold standard » en matière d'inhibiteurs de la fonction plaquettaire. Indication : prévention des complications de l'athérosclérose, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, etc.

Anticoagulants

Exemples	Mécanisme	Remarques
- <i>héparine</i> (non fractionnée)	- active l'antithrombine qui inhibe les facteurs IIa et Xa (effet immédiat)	- adm. parentérale - courte durée d'action (demi-vie 2 h) - utilisable sans risque en cas d'insuffisance rénale
- <i>héparines de bas poids moléculaire</i> : <i>énoxaparine</i> (<i>Clexane</i> ®)	- idem, inhibent Xa>IIa - font moins de liaisons non spécifiques que l'héparine : la réponse anticoagulante est mieux prévisible, les tests de coagulation peu utiles, sauf lors de situations particulières (sur-ou sous-poids, insuffisance rénale)	- durée d'action plus longue que l'héparine - meilleure biodisponibilité en adm. s.c. - peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale
- <i>fondaparinux</i> (<i>Arixtra</i> ®)	- pentasaccharide : plus petite séquence capable d'activer l'antithrombine, n'inhibe que Xa	- cf. héparines de bas p.m. - demi-vie ~15 h
- <i>argatroban</i> (<i>Argatra</i> ®)	- inhibiteur direct de la thrombine d'usage parentéral. Ne passe pas par une activation de l'antithrombine	- adm. parentérale utilisé par exemple lors de thrombocytopénie induite par les héparines
- <i>acénocoumarol</i> (<i>Sintrom</i> ®)	- "antivitamine K", inhibe une étape dépendant de la vitamine K (γ -carboxylation) dans la synthèse des facteurs II, VII, IX, X - l'effet anticoagulant ne débute qu'après consommation des facteurs déjà formés (min. 8-12 h)	- adm. orale - demi-vie ~10 h - autres exemples : <i>phenprocoumone</i> (demi-vie ~160 h), <i>warfarine</i>
- <i>rivaroxaban</i>	- Inhibiteur du facteur Xa	- adm. orale . Autre : apixaban
- <i>dabigatran</i>	- Inhibiteur du facteur IIa	- adm. orale

NB : attention aux interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux !

Héparine

- mucopolysaccharide, PM >20.000 : pas d'absorption intestinale, pas de passage placentaire, ni dans le lait
- *effets indésirables* - hémorragie (surdosage); antidote : *protamine*

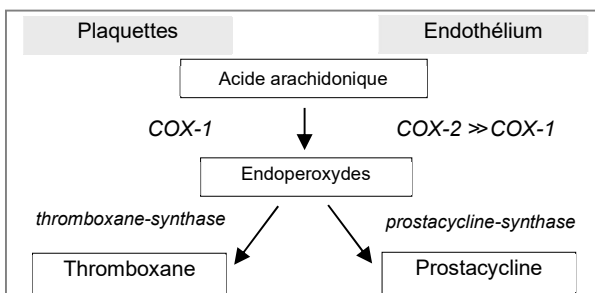
- thrombocytopénie (à surveiller aussi avec les héparines de bas poids moléculaire), ostéoporose (traitement prolongé)

Acénocoumarol

- *surdosage* - hémorragie, qui peut être stoppée en quelques heures par la vitamine K, *phytoménadione* (Konakion®) ou immédiatement par des concentrés de facteurs
- *interactions* - forte liaison aux protéines plasmatiques
- métabolisme par des CYP. Attention interactions !
- *grande variabilité interindividuelle*, notamment sur base génétique : activité déficiente de l'enzyme cible (vitamine K époxyde réductase) et/ou du principal enzyme du métabolisme (CYP2C9) nécessitant une réduction de la posologie

Antiagrégants

- <i>acide acétylsalicylique</i>	- inhibe la synthèse du thromboxane A ₂ (activateur de l'agrégation) en se liant irréversiblement (acétylation) à la cyclooxygénase (COX-1) des plaquettes	- faible dose (~100 mg) ! - les autres AINS ont un effet réversible - NB : le célécoxib n'a pas d'effet antiagrégant !
- <i>clopidogrel</i>	- inhibe l'activation de l'agrégation par l'ADP en bloquant de manière irréversible les récepteurs P2Y ₁₂	- associé à l'aspirine, par exemple après d'angioplastie coronaire avec pose de stent
<i>Autres :</i>	- ticagrelor (inh. <u>réversible</u> P2Y ₁₂)	



- Autres antiagrégants**
- *abciximab*
- exemple de bloqueur de la glycoprotéine IIb/IIIa : inhibe l'étape finale de l'agrégation
 - la *prostacycline* et le *NO* inhibent l'agrégation !

Fibrinolytiques

- <i>streptokinase, urokinase</i> - <i>alteplase (activateur tissulaire du plasminogène (t-PA))</i>	- activent la conversion du plasminogène en plasmine - utilisés pour la favoriser la reperfusion, par exemple en cas de thrombose coronaire (infarctus) et d'AVC ischémique; risque : hémorragie - protéine recombinante
--	---

Inhibiteur de la fibrinolyse : acide tranexamique
- inhibe l'activation du plasminogène
- utilisation préventive, en chirurgie, lorsque des pertes de sang sont attendues

Hypolipémiants

- Les « statines » diminuent non seulement le LDL-cholestérol, mais aussi l'incidence des complications de l'athérosclérose : événements coronaires majeurs, accident vasculaire cérébral (peut-être aussi par d'autres effets que l'effet hypolipémiant). La réduction de ces événements n'est que peu démontrée avec les autres classes d'hypolipémiants.

	Simvastatine atorvastatine	<i>Colestyramine</i>	<i>Gemfibrozil</i>
<i>Méc.</i>	Inhibe la HMG-CoA-réductase (HMG = 3-OH, 3-méthylglutaryl-), enzyme limitant la synthèse du cholestérol	Inhibe l'absorption intestinale des acides biliaires, ce qui favorise la conversion hépatique du cholestérol en acides biliaires	Active le PPAR- α ¹ , ce qui modifie la transcription de gènes impliqués dans le contrôle du métabolisme des lipoprotéines, entre autres :
	La baisse du cholestérol dans les hépatocytes augmente le nombre des récepteurs membranaires aux LDL, ce qui entraîne une baisse des LDL plasmatiques		- augmente l'activité de la lipoprotéine-lipase - diminue la sécrétion hépatique de VLDL
<i>Effets</i>	↓↓ LDL ↓ TG ² ↑ HDL	↓ LDL ↑ TG	↓ TG / VLDL (↓) LDL (↑) HDL
<i>Effets indés.</i>	Douleurs musculaires Rare : ↑ transaminases, Plus rarement : hépatite, myopathie (myosite)	Constipation Interactions : ↓ absorption des AVK, digoxine, etc.	Troubles digestifs Myosite, hépatite Interactions : 1) déplace les coumarines, inhibe leur métabolisme 2) augmente le risque d'atteinte musculaire lors d'un traitement simultané par les statines

¹ Peroxisome proliferator-activated receptor (récepteur nucléaire : facteur de transcription activé par des ligands)

² TG = triglycérides

Notes :

- *acide nicotinique* : hypolipémiant (diminue surtout les triglycérides).
- *ézétimibe* (Ezetrol®) : inhibe l'absorption intestinale du cholestérol en bloquant le transporteur NPC1L1. Faible effet hypocholestérolémiant. S'utilise en association avec une statine.
- *alirocumab*, *Evolocumab* : anticorps dirigés contre la *proprotein convertase subtilisin kexin 9* (PCSK-9), une protéine produite par le foie qui limite le recyclage des récepteurs aux LDL et favorise leur dégradation. L'effet des statines serait limité par

l'augmentation des taux de cette protéine. En bloquant la PCSK-9, la densité de récepteurs aux LDL sera plus élevée, permettant une plus grande captation hépatique.

- *mipomersen* : oligonucleotide inhibiteur de la synthèse de l'ApoB. Se lie au mRNA codant pour cette protéine
- *Acide bempédoïque* : pro-médicament nécessitant une activation par la very-long chain acyl-CoA synthetase-1 (ASCVL1), une enzyme exprimée dans le foie et très faiblement dans le muscle. Une fois converti en ac.bempédoïque-CoA, le médicament bloque l'ATP-citrate lyase, une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol en amont de l'HMG-CoA réductase. Réduit les événements cardiovasculaires des patients intolérants aux statines. Pourrait être mieux toléré au niveau musculaire que les statines.
- *inclisiran* : Médicament faisant partie des siRNA, *small interfering RNA*, inhibant l'expression de la PCSK-9. L'inclisiran est constitué de deux brins d'ARN. L'un étant le « guide » et l'autre le « passager ». L'inclisiran est conjugué au N-acétylgalactosamine (GalNac), qui se lie au récepteur aux asialoglycoprotéines, exprimé sur les hépatocytes. Le double brin est ensuite internalisé et se sépare dans le cytoplasme. Un des brins est un antisense correspondant à l'ARN de la PCSK humaine et se lie au complexe RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*), qui assure physiologiquement la réduction de l'expression génique. Ce brin est ensuite hybridé avec un ARN messager (ARNm) de la PCSK9 aboutissant à la dégradation de ce dernier, donc à une réduction de l'expression de la protéine.
- *orlistat* : inhibiteur des lipases, inhibe l'absorption intestinale des lipides (ce qui rend les selles « grasses », selon le régime); n'est pas absorbé.
- *acide ursodésoxycholique* : solubilisant des calculs de cholestérol, diminue la concentration de cholestérol dans les voies biliaires.

Pharmacologie du muscle lisse (compléments)

Vasoconstricteurs : mécanismes

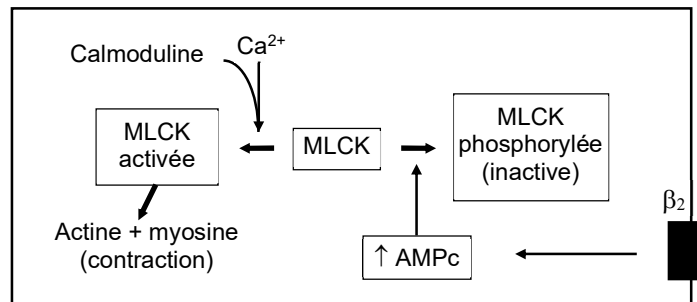
- Les agonistes α_1 , comme les agonistes muscariniques (sous-type M_3) et l'angiotensine II (récepteur AT1), stimulent la *cascade de l'inositoltrisphosphate* (IP_3)
- Le récepteur est couplé par une protéine G (G_q) à la *phospholipase C*, qui catalyse la formation d' IP_3 (et de diacylglycérol) à partir des précurseurs membranaires
- L' IP_3 active les canaux Ca^{2+} du reticulum sarcoplasmique, provoquant une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire
- Le Ca^{2+} (complexe avec la calmoduline) active la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK). La phosphorylation, par cette dernière, de la myosine permet l'interaction actine-myosine

Utérotoniques

	Mécanisme et effets	Cinétique et indications
- <i>ocytocine</i> (<i>Syntocinon</i> ®)	- n'agit que sur les organes qui expriment des récepteurs à l'ocytocine : utérus et glande mammaire (cellules myo-épithéliales), et surtout au terme de la grossesse (\uparrow du nombre de récepteurs) - effets indésirables : à forte dose, rétention d'eau par un effet « vasopressine-like »	- polypeptide, très courte demi-vie (5-10 min) : adm. en perfusion pour l' <i>induction</i> ou la <i>stimulation</i> du travail de l'accouchement - parfois adm. par voie nasale pour stimuler l'éjection du lait - NB : l' <i>atosiban</i> (<i>Tractocile</i> ®), antagoniste du récepteur de l'ocytocine, est utilisé comme tocolytique
- <i>prostaglandines</i> (PGE_2 , ou analogues)	- stimulantes à tous les stades de la grossesse - \uparrow le nombre des récepteurs à l'ocytocine près du terme - en outre, accélèrent la maturation du col - effets indésirables : nausées, diarrhées	- adm. locale (intra-/ extra-amniotique) pour diminuer l'incidence des effets indésirables - indications : induction du travail (surtout en cas de col défavorable), avortement thérap. (au 2 ^e trimestre)
- <i>méthylergo-métrine</i>	- voir dérivés de l'ergot	- demi-vie de plusieurs h - vu le risque de contracture utérine, n'est utilisable que dans le post-partum : traitement de l'atonie utérine ou des hémorragies

Mécanismes de relaxation

- Divers mécanismes ont été cités à propos des vasodilatateurs : bloqueurs des canaux Ca^{2+} , activateurs des canaux K_{ATP} et donneurs de NO. Ces médicaments agissent aussi sur le muscle lisse autre que vasculaire : la nifédipine, par exemple, relâche l'utérus (**effet tocolytique**)
- Les agonistes β_2 et la théophylline augmentent la concentration intracellulaire d'AMP cyclique qui, par phosphorylations :
 - inactive la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK)
 - active les Ca^{2+} -ATPases, d'où $\downarrow Ca^{2+}$ i.c.



Attention : sur le coeur, une augmentation d'AMPc a un effet stimulant !

	Mécanisme / effets
- agonistes β_2 : <i>salbutamol</i>	- utilisés comme antiasthmatiques (adm. par inhalation) et comme tocolytiques (<i>hexoprénaline</i> , adm. i.v.) - autres : <i>fénotérol</i> , <i>terbutaline</i> , <i>hexoprénaline</i> et voir page suivante
- théophylline	- <i>inhibiteur des phosphodiésterases</i> (famille de 10 enzymes différentes): \uparrow AMPc par inhibition de son catabolisme; était utilisée comme antiasthmatique - en outre, antagoniste de l'adénosine, ce qui contribue à certains de ses effets (sur le cœur, le SNC, etc.) - <i>aminophylline</i> : forme injectable (+ éthylène-diamine)
- <i>sildénafil</i>	- <i>inhibiteur sélectif</i> de la <i>phosphodiésterase de type 5</i> , qui catabolise le GMPc : \uparrow GMPc en réponse au NO, ce qui provoque dans le muscle lisse des corps caverneux une vasodilatation et une érection augmentées. Aussi utilisé dans le traitement de l'HT pulmonaire. - NB : interaction avec les nitrés provoquant une forte baisse de la pression artérielle (association contre-indiquée)
- <i>Sulfate de magnésium</i>	- Réduit l'entrée de calcium dans les cellules. Médicament de choix pour le traitement de la prééclampsie (diminue la TA systolique et n'affecte que peu la TA diastolique. Peu d'effet sur la circulation fœtale. Tocolytique sans grande efficacité..

SYSTEMES RESPIRATOIRE ET DIGESTIF

Asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

- Dans l'asthme, le traitement anti-inflammatoire par un corticostéroïde topique est la base du traitement, car il diminue l'*hyperréactivité bronchique*. Dans la BPCO, ils sont réservés aux patients avec éosinophilie sanguine ou asthme concomitant, ou présentant plusieurs exacerbations de BPCO par année.

-

Mécanisme	Indication	Effets indésirables
-----------	------------	---------------------

Bronchodilatateurs

- <i>salbutamol</i> etc.	- agoniste β_2 , courte durée (4-6 h)	Asthme, en association avec un corticoïde topique et BPCO	Stimulation cardiaque directe et indirecte (réflexe, par vasodilatation β_2), tremor, hypokaliémie.
- <i>salmétérol</i>	- agonistes β_2 , longue durée (≥ 12 h)		
- <i>formotérol</i>	- idem. Début d'action plus rapide		
- <i>ipratropium</i>	- antimuscarinique de courte durée (4-6 h)	Utilisés dans la BPCO et l'asthme	cf. atropine, mais très peu absorbé à dose thérapeutique
- <i>tiotropium</i>	- idem, longue durée : 24h		
- <i>théophylline</i>	- inhibiteur des phosphodiesterases (et antag. de l'adénosine). Administration orale	N'a plus sa place en pneumologie	Stimulation SNC, insomnies, nausées et vomissements, convulsions, arythmies

Anti-inflammatoires

- <i>béclométasone</i> Autres : <i>fluticasone</i> , <i>budésonide</i>	- corticostéroïde topique	"Traitement de fond de l'asthme". Traitement adjuvant dans certaines BPCO	Infection locale (candidose), altérations des cordes vocales NB : risque dose-dépendant d'ostéoporose, d'inhibition de la corticosurrénale, etc.
- <i>prednisone</i>	- corticostéroïde oral (i.v.)	Crise d'asthme Exacerbation de BPCO	Voir Corticostéroïdes
- <i>montelukast</i>	- antagoniste des leucotriènes (impliqués dans l'inflammation et l'hyperréactivité)	Alternative de traitement de fond de l'asthme	Faible efficacité

<i>roflumilast</i>	- Inhibiteur sélectif pour la phosphodiesterase de type 4, que l'on retrouve en particulier dans les cellules inflammatoires impliquées dans la BPCO	Traitement adjuvant de la BPCO en cas d'exacerbations fréquentes.	Peu ou pas bronchodilatateur. Effets indésirables : nausées, perte de poids.
--------------------	--	---	--

Notes

- L'*acétylcystéine* est un fluidifiant des sécrétions bronchiques d'utilité incertaine. Antioxydant, précurseur du glutathion. Effet préventif sur les exacerbations de BPCO ?
- Dans l'asthme, l'utilisation de SABA (*short acting beta agonist*) « à la demande » n'est recommandé qu'en présence d'un corticoïde topique (GINA 2023). Dans la BPCO, ils peuvent être utilisés en monothérapie (GOLD 2023).

Hypertension pulmonaire artérielle

Epoprosténol : prostacycline (prostaglandine). Administrée par voie parentérale.

Analogue : iloprost (nébulisation) de plus longue $T_{1/2}$.

Ambrisentan : bloque les récepteurs à l'endothéline de type A présents dans de nombreux tissus, en particulier l'endothélium vasculaire. Induit une vasodilatation en s'opposant à l'effet vasoconstricteur de l'endothéline-1. Analogues : macitentan, bosentan.

Dans la même indication, on utilise également :

-
- le sildenafil, un inhibiteur de la PDE V ou
- le riociguat, un activateur de la guanylyl cyclase
- le sotatercept, qui bloque la voie du TGF- β . Effet antiprolifératif)

Fibrose pulmonaire idiopathique

Nintedanib : inhibiteur de tyrosine kinase réduisant l'inflammation et les modifications fibrotiques au niveau du parenchyme pulmonaire.

Antiulcéreux

Classe	Exemples	Mécanisme	Remarques
Inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique	- <i>oméprazole</i> - <i>pantoprazole</i>	- inhibiteur de la H ⁺ ,K ⁺ -ATPase	- L'isomère S est éliminé plus lentement (<i>ésooméprazole</i>)
	- <i>ranitidine</i>	- antagonistes H ₂	- successeurs de la <i>cimétidine</i> , qui est inhibiteur enzymatique
Antiacides (*)	- <i>hydroxyde de magnésium</i> - <i>hydroxyde d'aluminium</i>	- neutralisent l'acidité (la durée de l'effet dépend de leur séjour dans l'estomac)	- effet laxatif ! Inhibent l'absorption d'autres médic. Pratiquement plus utilisés aujourd'hui - effet constipant !
"Cytoprotecteurs"	- <i>misoprostol</i> (Cytotec®)	- dérivé de la PGE ₁ - inhibe aussi la sécrétion d'acide	- pour la prévention des ulcères induits par les AINS (l' <i>oméprazole</i> est aussi efficace)
	- <i>sucralfate</i> (plus commercialisé en CH)	- forme une couche protectrice, stimule les défenses de la muqueuse (par ex. ↑ prostaglandines)	- contient de l'aluminium (<i>sucralf.</i>) - autre : <i>bismuth</i>

(*) Autres antiacides, non recommandables, car absorbés :

- *bicarbonate de sodium* (risque de surcharge sodique et d'alcalose)
- *carbonate de calcium* (risque d'hypercalcémie et d'atteinte rénale).

Traitement antiulcéreux

- Tous les médicaments cités sont efficaces plus ou moins rapidement pour le traitement d'un ulcère aigu. En pratique, seuls les inhibiteurs de la pompe à proton sont recommandés aujourd'hui.
- Les porteurs de *Helicobacter pylori* ont toutes les chances de faire une récurrence, quelques mois après l'interruption du traitement.
- Pour éradiquer *H. pylori*, différentes associations médicamenteuses sont efficaces, comprenant par exemple l'*oméprazole* et 2 antibiotiques (NB : résistances !).

Oméprazole

- *action*
 - l'oméprazole est un pro-médicament, qui gagne l'estomac par voie sanguine, après administration orale (sous une forme « gastro-résistante ») et absorption intestinale
 - s'accumule (car c'est une base faible, [Principes de pharmacocinétique](#)) dans le compartiment acide des canalicules de la cellule pariétale de l'estomac, où il est transformé en un composé très réactif, qui se lie de manière covalente (irréversible) aux macromolécules voisines, dont la plus abondante est la H⁺,K⁺-ATPase (« pompe à protons »)
 - Ceci explique sa grande efficacité et sa longue durée d'action (12-24 h), qui n'a pas de rapport avec la demi-vie
 - L'isomère « S » (ésoméprazole) ne présente que peu de différence en terme d'activité.
- *effets indésirables dus à l'anacidité*
 - *hypergastrinémie*, qui entraîne une hyperplasie des cellules entérochromaffines (et a provoqué chez l'animal, à fortes doses cumulées, des tumeurs carcinoïdes).
 - Augmente le risque de pneumonies et d'infections à *Clostridium*
 - Réduit l'absorption du calcium et augmente le risque d'ostéoporose. Réduit l'absorption du magnésium et le vitamine B₁₂.

Laxatifs

- *par « effet de masse »*
 - fibres végétales (*mucilages, carboxyméthylcellulose, son de froment*), non absorbées, qui retiennent de l'eau et augmentent le volume des selles (délai ≥ 24 h)
- « *osmotiques* »
 - *lactulose* : disaccharide transformé en acides organiques qui ont un effet osmotique
 - *sulfate de magnésium* (surdosage : purgatif !)
- « *de contact* » (*« stimulants »*)
 - agissent sur les systèmes de transport de la muqueuse intestinale et/ou sur le SN entérique; peuvent provoquer à la longue (> 2 ans) un syndrome d'abus de laxatifs
 - *bisacodyl*
 - *anthraquinones* (glucosides du *séné* ou de *Cascara*)
 - *huile de ricin* (hydrolysée dans le grêle en acide ricinoléique, actif)

- « *lubrifiants* » - *huile de paraffine*, rarement utilisée car réduit l'absorption des vitamines liposolubles.
- « *isoosmotiques* » - *polyéthylène glycol* (PEG, macrogol). Sucre non absorbable. Généralement associé à des sels minéraux pour éviter l'apparition de troubles électrolytiques. Utilisé pour la préparation du tube digestif avant une intervention ou contre la constipation (dosage différent).
- *linaclotide* - active la guanylate cyclase de l'épithélium intestinal, ce qui augmente la sécrétion de Cl^- et HCO_3^- dans la lumière intestinale.
- *lubiprostone* - activateur de canaux chloriques (prostanoloïde). Favorise la sécrétion de liquide riche en chlore.
- *méthylnaltrexone* - antagoniste périphérique des récepteurs aux opiacés. Utilisé pour le traitement de la constipation induite par cette classe de médicaments

SYSTEMES ENDOCRINIENS

Oestrogènes et antagonistes

Exemples	Propriétés / cinétique	Indications / EI
- <i>estradiol</i>	- naturel, courte demi-vie (métabolisme hépatique)	- traitement (durée limitée) des symptômes de la ménopause - rétention hydro-saline, cancer de l'endomètre, etc. (voir Contraceptifs hormonaux)
- <i>éthinyloestradiol</i>	- demi-vie plus longue, administration orale	- contraception (avec gestagène)
- <i>clomifène</i>	- antagoniste des oestrogènes : augmente la sécrétion des gonadotrophines	- inducteur de l'ovulation
- <i>tamoxifène</i> <u>promédicament</u> métabolisé par le CYP2D6 en un produit actif.	- "SERM", modulateur sélectif du récepteur des oestrogènes. effet + : os, lipoprotéines effet - : sein	- ttt du cancer du sein hormono-dépendant - Augm. risque de thrombose
- <i>raloxifène</i> (Evista®)	- "SERM", modulateur sélectif du récepteur des oestrogènes: • effets + : os et lipoprotéines • effets - : sein et utérus	- prévention des complications de la post-ménopause (ostéoporose) - Augm. risque de thrombose

Autre : *diéthylstilbestrol*, carcinogène / tératogène

Progestagènes et antagonistes

Exemples	Propriétés / cinétique	Indications / effets indésirables
- <i>progestérone</i>	- naturelle, courte demi-vie (métabolisme hépatique)	- tocolytique effets indésirables : rétention hydrosaline
- <i>lévonorgestrel</i>	- synthétique, dérivé de la 19-nortestostérone (a aussi une faible activité androgénique)	- contraception - autre : <i>lynestrénoïl</i>
- <i>ulipristal</i>	- « modulateur du récepteur aux progestatif ». Inhibe l'ovulation	- Contraception d'urgence
- <i>cyprotérone</i>	- dérivé de la 17-hydroxy-progestérone (est aussi anti-androgène)	- contraception (avec oestro.) en cas d'hyperandrogénisme (hirsutisme, etc.)
- <i>mifépristone</i> (RU 486)	- antagoniste de la progestérone (et des glucocorticoïdes) - empêche l'implantation.	- avortement thérapeutique (en association avec une prostaglandine à faible dose)

Contraceptifs hormonaux

Type	Composition (exemples)
Oestroprogestatifs (contraceptifs oraux associés) - "micropilule"	éthinyloestradiol + gestagène idem, contient moins de 50 µg d'éthinyloestradiol (min. 15 µg)
Gestagènes - "minipilule" progestative	lévonorgestrel 0,03 mg
- pilule progestative inhibant l'ovulation	dose plus élevée de gestagène
- "piqûre de 3 mois" (une inj. i.m. tous les 3 mois)	médroxyprogestérone
- implant de gestagène	étonogestrel (durée : 3 ans)
- dispositif intra-utérin diffuseur de gestagène	lévonorgestrel (durée : 5 ans)
Contraception post-coïtale	lévonorgestrel 0,75 mg

Oestroprogestatifs

- *mécanisme*
 - suppriment l'ovulation en inhibant la sécrétion des gonadotrophines
 - de plus, des modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale font obstacle à la fécondation et à la nidation (c'est le mécanisme de la minipilule progestative, qui n'inhibe pas l'ovulation)
- *bénéfices*
 - effet favorable en cas de dysménorrhée (due à une sécrétion excessive de prostaglandines lors de cycles ovulatoires)
 - diminuent considérablement le risque de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire
- *risques*
 - augmentent le risque (faible, dans la population concernée) de maladie thrombo-embolique veineuse (la quantité d'oestrogène est déterminante) et de maladies cardiovasculaires (infarctus, accident vasculaire cérébral), même en l'absence de facteurs de risque

Androgènes

Exemples	Propriétés / cinétique	Indications / effets indésirables
- <i>testostérone</i>	- courte demi-vie (métabolisme hépatique) - la testostérone est transformée par la <i>5α-réductase</i> (dans la prostate, par ex.) en dihydrotestostérone, qui a une plus forte affinité pour le récepteur - elle est transformée (dans les tissus lipidiques, par ex.) en oestradiol par l' <i>aromatase</i>	- le <i>finastéride</i> , inhibiteur de la <i>5α-réductase</i> , est utilisé dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et de l'alopecie androgénique - le <i>létrazole</i> (Femara®), inhibiteur de l'aromatase, est utilisé dans le traitement du cancer du sein
- <i>nandrolone</i>	- anabolisant (\uparrow masse musculaire, etc.)	- l'usage abusif peut entraîner azoospermie, choléstase, complications cardiovasc. (par \downarrow HDL et \uparrow LDL) et troubles psychiques
- <i>cyprotérone</i> (Androcur®)	- antagoniste (est aussi progestagène)	- indic. : pour modérer les pulsions chez le déviant sexuel
- <i>flutamide</i>	- antagoniste	- indic. : cancer de la prostate
- <i>buséreline</i>	- agoniste LHRH; à taux constant inhibe la sécrétion des gonadotrophines	- indic. : cancer de la prostate

Mécanisme d'action des stéroïdes

- entrée dans la cellule, liaison au récepteur cytoplasmique et formation d'un complexe ligand-récepteur activé
- passage dans le noyau et fixation sur l'ADN : éléments de reconnaissance spécifiques ("Hormone Regulatory Elements, HRE"), promoteurs de gènes
- modifications de transcription qui entraînent une augmentation ou une diminution de synthèse de protéines

Etant donné ce mécanisme, les effets se manifestent avec un délai (min 2-3 h) et durent plus longtemps (demi-vie biologique) que la demi-vie plasmatique.

Note : métyrapone. Inhibe la synthèse de cortisol (et d'aldostérone) en inhibant la 11-bêta-hydroxylase, augmente donc la corticotrophine par levée du freinage hypophysaire.

Corticostéroïdes

Exemples	Posologie équivalente à la sécr. endogène (mg/j)	Puissance antiinflammatoire	Puissance minéralocorticoïde	Durée d'action (h)
- <i>cortisol</i>	20	1	1	8-12
- * <i>cortisone</i>	25	0,8	0,8	8-12
- * <i>prednisone</i>	5	4	0,5	18-36
- <i>dexaméthasone</i>	0,8	25	~0	36-72
- <i>betaméthasone</i>	0,6	30	~0	36-72
- <i>aldostérone</i>	-	-	3000	
- <i>fludrocortisone</i>	2	10	100	

* actif après conversion hépatique en *cortisol* (hydrocortisone), respect. *prednisolone*

- Utilisés à dose *pharmacologique* (plus élevée que la dose *substitutive* indiquée dans le tableau) pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.
- **Effets indésirables** : un traitement à dose pharmacologique d'une durée prolongée (plus de 15 j) peut provoquer les effets énumérés ci-dessous (NB : les effets marqués * sont à surveiller même en cas de traitement bref).

- *perturbations de l'humeur (euphorie, agitation, manie) et insomnie
- *↓ tolérance au glucose, qui nécessite d'adapter un traitement antidiabétique
- *hypertension (en partie due à un effet minéralocorticoïde éventuel)
- fonte musculaire (augmentation du catabolisme protéique), stimulation de la lipolyse et redistribution du tissu adipeux, prise de poids
- atrophie cutanée, difficulté de cicatrisation
- ostéoporose : diminution de la densité minérale osseuse, fractures spontanées (inhibition de la synthèse de la matrice osseuse, inhibition de l'absorption intestinale de calcium)
- tendance aux infections (effet immunosuppresseur)
- ulcères gastriques : lors de prise simultanée d'AINS
- effet suppressif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, avec risque d'insuffisance surrénalienne aiguë en cas d'arrêt brusque du traitement

- Pour diminuer leur incidence : administration en inhalation (asthme) ou par infiltration (rhumatologie), dose la plus faible possible, adm. le matin pour minimiser l'effet suppressif sur la surrénale (chronopharmacologie).

Antidiabétiques d'usage parentéral

<i>Insulines (recombinantes)</i>	
<i>Insuline humaine</i>	Durée d'action variable selon teneur en Zn ⁺⁺ et protamine
<i>Insulines modifiées</i>	
<i>Action rapide</i>	Insuline aspart (NovoRapid®), Insuline lispro (Humalog®)
<i>Action prolongée</i>	Insuline glargine (Lantus®) : env 24 h ; insuline detemir (Levemir®)
<i>Autres</i>	
<i>Exénatide (Byetta®), liraglutide (Victoza®)</i>	Agonistes du récepteur au <i>Glucagon-Like Peptide</i> . Liraglutide, aussi utilisé comme anorexigène.

Antidiabétiques oraux

- Agissent sur les trois principaux troubles métaboliques du diabète de type 2 : défaut de sécrétion pancréatique d'insuline, augmentation de la production hépatique de glucose, résistance à l'insuline dans les tissus cibles (principalement le muscle)

Exemples	Mécanisme	Cinétique / EI
- <i>glibenclamide</i>	- sulfonylurée - stimule la sécrétion d'insuline : dépolarise la cellule β du pancréas en inactivant (par liaison au "récepteur des sulfonylurées") les canaux K^+ ATP-dépendants	- oxydation hépatique et élim. rénale, demi-vie environ 8 h - surdosage : hypoglycémie - interactions ! - autres : <i>glimépiride, gliclazide</i>
- <i>natéglinide</i>	- stimule la sécrétion d'insuline par le même mécanisme que les sulfonylurées	- effet bref : doit être pris avant chaque repas. - moins de risque d'hypoglycémie qu'avec les sulfonylurées
- <i>metformine</i>	- biguanide, diminue la production hépatique du glucose (et favorise son utilisation tissulaire). -inhibe la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale, une enzyme qui catalyse la conversion de glycérophosphate en dihydroxyacétone phosphate, ce qui se traduit par une réduction de la néoglucogenèse - traitement de première intention du diabète de type 2	- effets indés. : troubles digestifs, rare acidose lactique - pas d'hypoglycémie
- <i>pioglitazone</i>	- agoniste PPAR- γ^* - augmente la sensibilité à l'insuline - diminue la glycémie à jeun (latence de 4 semaines)	- pas d'hypoglycémie - effets indés. : • prise de poids (tissu adipeux) • rét. hydrosaline \rightarrow insuff card.!

Exemples	Mécanisme	Cinétique / EI
	- autres effets potentiels : anti-inflammatoire, anti-athérogène	
- <i>acarbose</i>	- inhibe les α -glucosidases intestinales, ralentit la formation de monosaccharides, donc l'absorption du glucose - améliore le profil glycémique post-prandial	- n'est pas absorbé - effets indés. : flatulences, diarrhées
- <i>dapagliflozine</i>	- Inhibiteur du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2). Inhibe la réabsorption rénale du glucose au niveau du tube proximal, entraînant une augmentation de l'excrétion de glucose.	- infections génitales, hypovolémie, déshydratation - risque d'acidose lactique - traitement également recommandé chez les patients insuffisants cardiaques, avec ou sans diabète. Voir Médicaments de l'insuffisance cardiaque
- <i>sitagliptine</i>	- Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), dégradant des incrétines, qui stimulent la libération d'insuline en fonction de la glycémie et réduisent la sécr. de glucagon.	- souvent utilisé en association

Notes :

**Peroxisome proliferator-activated receptor* (récepteur nucléaire : facteur de transcription activé par des ligands)

- La *somatostatine* et son analogue de synthèse *octréotide* sont des "inhibiteurs universels" des sécrétions neuro-endocrines (insuline, glucagon, VIP, sécrétine, gastrine, etc.)
- Le *glucagon* peut être utilisé dans le traitement d'une hypoglycémie

Métabolisme phosphocalcique

Exemples	Mécanisme	Remarques, effets indés
- <i>parathormone</i>	<ul style="list-style-type: none"> - augmente la résorption osseuse (mais augmente l'apposition osseuse à petites doses intermittentes, voir <i>tériparatide</i>) - ↑ réabsorption tubulaire rénale (distale) du Ca^{2+} et diminue celle du phosphate - ↑ synthèse de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>tériparatide</i> : PTH (1-34) recombinante, activateur de la formation osseuse. Risque d'hypercalcémie dans les heures qui suivent son administration.
- <i>colécalciférol</i> (vitamine D_3)	<ul style="list-style-type: none"> - augmente la résorption osseuse et l'absorption intestinale du Ca^{2+} et du phosphate - chez un sujet carencé (rachitisme, ostéomalacie), stimule la minéralisation osseuse (voir ostéoporose, ci-dessous) 	<ul style="list-style-type: none"> - hydroxylée dans le foie en 25-OH-D_3, puis dans le rein en $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ (<i>calcitriol</i>) - surdosage : hypercalcémie et hypercalciurie (troubles de l'excitabilité, calcifications tissulaires et rénales) - le <i>calcitriol</i> est utilisé en cas de défaut de l'hydroxylation (par ex. insuffisance rénale)
- <i>calcitonine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - diminue la résorption osseuse - augmente transitoirement l'excrétion rénale de Ca^{2+} et de phosphate 	<ul style="list-style-type: none"> - synthétique, de saumon - polypeptide, adm. parentérale ou nasale. - également utilisé lors d'hypercalcémie. Effet transitoire (tolérance).
<i>bisphosphonates</i>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibent la résorption osseuse - efficaces dans la prévention de l'ostéoporose, aussi celle due aux corticostéroïdes. 	<ul style="list-style-type: none"> - les bisphosphonates - ostéonécrose de la mâchoire (faible risque). - à long terme : les bisphosphonates (surtout iv) pourraient augmenter faiblement le risque de fractures atypiques du fémur. - se concentrent sur les sites de minéralisation osseuse et libération lente (mois années)
- <i>alendronate</i> (acide alendronique)	<ul style="list-style-type: none"> - bisphosphonate oral 	<ul style="list-style-type: none"> - biodisponibilité orale <1% - autre : <i>risédronate</i>
- <i>zolédronate</i>	<ul style="list-style-type: none"> - bisphosphonate i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisé dans la maladie de Paget, pour la prévention des fractures pathologiques lors de métastases osseuses, l'hypercalcémie maligne et l'ostéoporose post-ménopausique. - risque d'hypocalcémie.

Exemples	Mécanisme	Remarques, effets indés
- <i>denosumab</i>	- anticorps dirigé contre le ligand RANK (RANKL), impliqué dans la formation et la survie des ostéoclastes.	- voie s.c. - risque d'hypocalcémie - ostéonécrose également décrit - demi-vie : env. 25 jours - Effet rebond à l'arrêt du traitement : risque accru de fracture.
- <i>cinacalcet</i>	- augmente la sensibilité au Ca^{2+} du « récepteur sensible au Ca^{2+} » de la cellule parathyroïdienne : ↓ PTH	- Indication : hyperparathyroïdisme (insuffisance rénale, etc.)
- <i>romosozumab</i>	- Ac. dirigé contre la sclérostine, une glycoprotéine qui inhibe la formation osseuse et favorise la synthèse de RANKL. Diminue la résorption et augmente la formation osseuse	- Augmente le risque d'infarctus et d'AVC. Attention lors d'antécédents cardiovasculaires.
- <i>sévélamer</i>	- résine (amine) liant le phosphate. Réduit les taux plasmatiques de phosphate	- Médicament non absorbé. Peut réduire l'absorption de certains médicaments.

- Chondroïtine : polysaccharide sulfaté composant la matrice extracellulaire du cartilage. Mécanisme d'action peu connu. Réduirait l'activité de protéases et augmenterait la production de protéoglycans. Proposé dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

Antithyroïdiens

Etapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes :

1. captation des iodures (bloquée par des anions, par exemple le thiocyanate)
2. oxydation et organification, catalysées par une peroxydase, couplage des iodotyrosines en iodothyronines, puis stockage (thyroglobuline)
3. libération de thyroxine (T_4 , *lévothyroxine*) et triiodothyronine (T_3) par protéolyse (étape bloquée par les iodures).

Exemples	Mécanisme	Cinétique / effets indésir.
- <i>propylthiouracile</i>	- inhibe l'étape 2 ci-dessus, ainsi que la conversion de T_4 en T_3 dans les tissus - (NB : le <i>carbimazole</i> n'a pas ce 2 ^e effet)	- se concentre dans la thyroïde - surdosage : hypothyroïdie (traitement : lévothyroxine) - effets indésirables : allergies, rares agranulocytoses, peut provoquer un goître en levant la rétroaction sur la sécrétion hypophysaire de TSH
- <i>iodure de K</i>	- inhibe l'étape 3 ci-dessus	- effet rapide, mais qui ne dure pas plus que 2-3 semaines - indication : préparation à la chirurgie (diminue la vascularisation)
- <i>iode radioactif</i>	- le rayonnement bêta détruit les cellules thyroïdiennes	- effet lent (associer initialement un antithyroïdien)
- <i>bêta-bloqueurs</i>	- traitement des symptômes de l'hyperthyroïdie (tachycardie, etc.)	

Autres médicaments perturbant la fonction thyroïdienne

- *Lithium* : agit comme les iodures en inhibant la libération des hormones thyroïdiennes (sans utilisation thérapeutique).
- *Amiodarone* : peut provoquer une hyper- ou une hypothyroïdie (un comprimé d'amiodarone de 200 mg contient environ 70 mg d' I_2).

Vitamines

Vitamines hydrosolubles

- Les vitamines du groupe B se trouvent dans la viande (foie), la cuticule du riz, etc. Carences en cas de régime déséquilibré, par ex. chez l'alcoolique.
- La vitamine C est un anti-oxydant (aliments, etc.)

Exemples	Signes de carence	Indications particulières
- <i>thiamine</i> (vitamine B ₁)	- polynévrites, atteinte cardiaque et du SNC	- encéphalopathie de Wernicke-Korsakoff (voir Ethanol)
- <i>niacine / nicotinamide</i> (B ₃)	- dermatite, troubles gastro-intestinaux et du SNC	
- <i>pyridoxine</i> (B ₆)	- troubles neurologiques, anémie, etc.	- traitement à l'isoniazide
- <i>acide ascorbique</i> (vitamine C)	- scorbut (troubles de la perméabilité capillaire, lésions osseuses)	
Vit. B12 :	v. page suivante	

Vitamines liposolubles

- Sources : jaune d'œuf, beurre, huiles végétales et graisses animales, etc.
- Attention aux hypervitaminoses !
- Voir vitamine K et vitamine D.
- Vitamine E (tocophérol) : antioxydant. Peu d'indications reconnues.

Exemples	Signes de carence	Signes de surdosage
- <i>rétinol</i> (vitamine A)	- héméralopie, xérophtalmie (atteinte cornéenne), lésions cutanées et des phanères - infections	- anorexie, cheilite, lésions cutanées, prurit, alopecies, douleurs ostéo-articulaires et atteinte hépatique - le surdosage pendant la grossesse augmente le risque de malformations

Rétinoïdes

- Dérivés de la vitamine A, qui modifient la prolifération et la différenciation des épithéliums.
 - *isotrétinoïne* (Roaccutane®), pour le traitement de l'acné : dédifférencie la glande sébacée, qui ne produit plus de sébum
 - *acitrétine* pour le traitement du psoriasis : inhibe la kératinisation, altère la maturation cellulaire, etc.
- Effets indésirables : proches de ceux de l'hypervitaminose A.
- **Effet tératogène** : impose une contraception rigoureuse chez la femme en âge de procréer. Comme ils s'accumulent dans l'organisme, cette contraception doit durer au moins 2 ans après l'arrêt de l'acitrétine et 1-2 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Facteurs antianémiques

Exemples	Carence	Cinétique / effets de l'adm.
- <i>acide folique</i>	- anémie mégaloblastique	- adm. orale - en début de grossesse, prévient des malformations du tube neural
- <i>hydroxy-cobalamine</i> (précurseur de la vit. B ₁₂)	- idem + syndrome neurologique (anémie pernicieuse) - résulte d'une déficience en facteur intrinsèque, d'un trouble de l'absorption (iléon) ou de la consommation de certains médicaments (metformine, IPP)	- adm. le plus souvent par voie parentérale, plus rarement par voie orale (doses env 1 mg)
- <i>fer</i>	- anémie microcytaire (hypochrome)	- adm. orale : le sulfate ferreux (II) est mieux absorbé que le sulfate ferrique (III) - effets indésirables : troubles digestifs, nausées toxique : une dose de 2 g peut être mortelle - adm. iv : p.ex. sous forme de carboxymaltose. Réaction allergiques.
- <i>époétine</i>	- anémie de l'insuffisance rénale chronique avancée (patients dialysés et pré-dialysés) ou des affections chroniques.	- glycoprotéine : adm. parentérale - effets indés. : "état grippal", hypertension dose-dépendante, risque de thrombose

ANTI-INFECTIEUX

Antibiotiques

Mécanismes d'action

Exemples de cibles sur lesquelles agissent les antibiotiques :

- La paroi bactérienne, en particulier le peptidoglycan, un constituant qui lui donne de la rigidité : les pénicillines se lient à un site spécifique (les « protéines liant les pénicillines ») pour inhiber des transpeptidases impliquées dans sa synthèse.
- La synthèse des protéines bactériennes, grâce au fait que les ribosomes bactériens n'ont pas la même structure que ceux des cellules de l'hôte.
- La synthèse de l'acide folique, que certaines bactéries doivent effectuer elles-mêmes, alors que les cellules de l'hôte le tirent de leur milieu environnant.
- La gyrase de l'ADN, une enzyme propre aux bactéries, qui induit la relaxation des surenroulements de l'ADN.
- La membrane bactérienne : seuls quelques antibiotiques visent la membrane.

Mécanismes de résistance

La résistance bactérienne est acquise par mutation ou par incorporation de nouvel ADN (par exemple, plasmides). Quatre grands mécanismes :

- Produire des enzymes qui inactivent l'antibiotique
 - les bêta-lactamases (200 formes connues) ouvrent le cycle bêta-lactame des pénicillines ou des céphalosporines sensibles ; certaines sont inhibées par l'*acide clavulanique* (associé par ex. à l'*amoxicilline* dans Augmentin®).
- Empêcher l'antibiotique d'atteindre une concentration efficace dans la bactérie (↓ entrée, ↑ efflux)
 - inhibition de l'entrée des quinolones par omission d'un type de « porines » dans la membrane externe de bactéries à Gram négatif résistantes
 - efflux actif de l'antibiotique, démontré initialement pour les tétracyclines, mais qui concerne de nombreux antibiotiques.
- Modifier la cible sur laquelle l'antibiotique agit
 - modification des « protéines liant les pénicillines » entraînant une baisse de l'affinité pour l'antibiotique ; exemples : Staphylocoque doré résistant à la méticilline (MRSA), streptocoque.
- Contourner l'effet de l'antibiotique (voie parallèle, surproduction de la cible)
 - des bactéries résistantes au triméthoprimé contiennent des concentrations très élevées de dihydrofolate-réductase.

Dans le traitement de certaines infections (*M. tuberculosis*, *M. leprae*, etc.), on associe plusieurs antibiotiques pour éviter l'émergence de résistances.

Mécanisme	Classe	Exemples	Propriétés	
Inhibition de la synthèse de la paroi	Bêta-lactamines	- <i>benzylpénicilline</i> (pénicilline G) - <i>phénoxyéthylpénicilline</i>	- détruite par l'acidité gastrique (adm. parentérale) - résiste à l'acidité gastrique	
		- <i>flucloxacilline</i>	- résiste à la destruction par certaines β -lactamases	
		- <i>ampicilline</i> - <i>amoxicilline</i>	- aminopénicillines : spectre élargi vers certaines bactéries Gram –	
		- pipéracilline/ tazobactam	- association avec inhibiteur de β -lactamases : large spectre	
			- <i>céfuroxime</i> - <i>ceftriaxone</i> - <i>céftazidime</i> - <i>céfépime</i>	- céphalosporines : plus résistantes aux β -lactamases que les pénicillines
			- <i>imipénem/cilastatine</i>	- carbapénème : large spectre
	Glyco-peptides	- <i>vancomycine</i>	- mécanisme différent de celui des β -lactamines - indication : staphylo résistant	
Inhibition de la synthèse des protéines	Macrolides	- <i>érythromycine</i> - <i>clarithromycine</i> - <i>azithromycine</i>	- large spectre - alternative thérapeutique en cas d'allergie à la pénicilline - Utilisé pour réduire le nombre d'exacerbations des patients BPCO non fumeurs (« effet « immunomodulateur » »)	
	Lincosamides	- <i>clindamycine</i>	- mécanisme voisin de celui des macrolides - couvre germes anaérobies	
	Aminosides	- <i>gentamicine</i>	- indication : infections graves à bactéries Gram –	
	Tétracyclines	- <i>doxycycline</i>	- large spectre	
	Oxazolidinones	- linézolide	- infections sévères à germes g+ sensibles (MRSA)	

	Cinétique	Effets indésirables
pénicillines	- élimination rénale par sécrétion tubulaire de la molécule inchangée (transporteur des anions organiques) - demi-vies courtes (≤ 1 h)	- allergies : réactions immédiates (de l'érythème au choc anaphylactique) - seulement à doses très élevées : toxicité SNC (convulsions)
céphalos.	- pour la plupart, comme les pénicillines - certaines sont métabolisées par le foie	- allergies (dans 5-10% des cas, croisées avec les pénicillines)
imipénem	- transformé par une enzyme tubulaire rénale en un métabolite néphrotoxique	- on lui ajoute de la cilastatine pour bloquer cette enzyme
glycopeptides	- adm. i.v., élimination par filtration glomérulaire	- complications veineuses (phlébite) - l'adm. trop rapide provoque des hypo-tensions et réactions anaphylactiques
macrolides	- adm. orale, élim. biliaire (en partie sous forme de métabolites)	- l'érythromycine et la clarithromycine sont des inhibiteurs de cytochromes P450 : interactions !
lincosamides	- adm. orale ou i.v. - largement inactivée par le foie	- toxicité digestive (diarrhées, etc.)
aminoglyc.	- absorption intestinale quasi nulle - élimination rénale (filtration glom.) - accumulation dans les cellules tubulaires rénales (et dans les cellules ciliaires de l'oreille interne)	- néphrotoxicité - ototoxicité : atteinte vestibulaire (nausées, vertiges, nystagmus) et atteinte cochléaire (troubles auditifs) - augmentent l'effet des curarisants
tétracyclines	- adm. orale, élimination par voie biliaire - ↓ absorption digestive par formation de complexes avec Ca^{2+} , Al^{3+} , etc.	- nausées et diarrhées - s'accumulent dans les dents et les os en formation : contre-indic. grossesse et chez l'enfant jusqu'à 10 ans
oxazolidinedi.	- adm. orale ou iv. élim. hépatique	- toxicité médullaire. Risque de syndrome sérotoninergique avec antidépresseurs.

Mécanisme	Classe	Exemples	Propriétés
Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	Quinolones	- <i>ciprofloxacine</i> - <i>lévofloxacine</i> - <i>moxifloxacine</i>	- inhibe la gyrase de l'ADN - autre : norfloxacine
	Sulfamides et triméthoprime	- <i>sulfaméthoxazole</i> - <i>triméthoprime</i> - <i>co-trimoxazole</i>	- inhibent compétitivement la transformation de l'acide paraaminobenzoïque en acide dihydrofolique - inhibe la dihydrofolate-réductase bactérienne qui catalyse la formation d'acide tétrahydrofolique - association de triméthoprime + sulfaméthoxazole : bloque les 2 étapes séquentielles
		- <i>rifampicine</i>	- inhibe l'ARN-polymérase, bloque la transcription - large spectre et antituberculeux
Anti-tuberculeux		- <i>isoniazide</i>	- agit spécifiquement sur <i>M. tuberculosis</i> - inhibe la synthèse de l'acide mycolique, un constituant de la paroi
		- <i>éthambutol</i>	- inhibe la synthèse de constituants spécifiques de <i>M. tuberculosis</i>
		- <i>pyrazinamide</i>	- spécifique, méc. inconnu

	Cinétique	Effets indésirables
quinolones	<ul style="list-style-type: none"> - adm. orale ou parentérale - élim. rénale (molécule inchangée) - demi-vie 3-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> - allergies et photosensibilisation - troubles SNC (céphalées, confusion, convulsions) et paresthésies - lésions cartilagineuses chez l'animal - contre-indiquée grossesse et enfant
Sulfa/TMP	<ul style="list-style-type: none"> - adm. orale ou parentérale - acétylation hépatique - élimination rénale - élimination rénale (inchangé) - les 2 constituants ont des demi-vie similaires : 9-11 h 	<ul style="list-style-type: none"> - allergies (rares, mais graves : érythème polymorphe, épidermolyse) - anémie hémolytique (défic. G-6-PD) - hyperkaliémie - contre-indiqué au 1^{er} trimestre de la grossesse
rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> - adm. orale ou parentérale - élim. biliaire et rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - inducteur enzymatique (par stimulation du récepteur glucocorticoïde). Est aussi utilisé pour son effet sur d'autres germes, le plus souvent en association
isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> - adm. orale, acétylation hépatique (dépendance génétique, voir Biotransformation) - élim. rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - polynévrite (prévention par la pyridoxine) - hépatite, allergies
éthambutol		<ul style="list-style-type: none"> - névrite optique dose-dépendante, réversible à l'arrêt du traitement
pyrazinamide		<ul style="list-style-type: none"> - hyperuricémie (inhibe l'excrétion rénale de l'acide urique), hépatotox.

Autres	Classe	Exemples	Propriétés
	Nitro-imidazoles	- <i>métronidazole</i>	- anti-anaérobies Autres antiparasitaires()
	Dérivé de l'ac. phosphonique	- fosfomycine	- bloque une des étapes initiales de la synthèse du peptidoglycan
	Polypeptide	-colistin (polymyxine E)	-perméalise la membrane bactérienne (« détergent cationique »).
	Lipopeptide	-daptomycine	-Forme des pores dans la membrane des bact g ⁺ , permettant un efflux de K ⁺

	Cinétique	Effets indésirables
Nitro-imidazoles	-adm orale ou parentérale	- paresthésies, neuropathies - intolérance à l'alcool (inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase)
Dérivé de l'ac. phosphonique	-adm orale, -s'utilise volontiers pour le traitement des infections urinaire non compliquées en dose unique	-diarrhées -gén. bien toléré (dose unique)
Polypeptide	-adm. en aérosol ou en iv	-néphrotoxique (surtout iv) -bronchospasme (aérosol)
Lipopeptide	-adm.iv	- atteintes musculaires et hépatiques

Antifongiques

<i>Exemples</i>	<i>Mécanisme / effets</i>	<i>Effets indés. / remarques</i>
- <i>fluconazole</i> (et autres "azoles")	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe la synthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane fongique - pour le traitement des mycoses systémiques - Inhibiteur de CYP 	<ul style="list-style-type: none"> - nausées et vomissements - altération des tests hépatiques - inhibiteur enzymatique : inhibe le métabolisme des coumarines, la synthèse de testostérone, etc. - autres exemples : <i>posaconazole, itraconazole, voriconazole, kétoconazole</i>
- <i>amphotéricine B</i> *	<ul style="list-style-type: none"> - se lie à l'ergostérol de la membrane fongique - par agrégation de plusieurs molécules, forme un pore qui altère la perméabilité de la membrane - pour le traitement des mycoses systémiques (adm. parentérale) 	<ul style="list-style-type: none"> - effets immédiats lors de l'adm. i.v. : vomissements, fièvre, troubles cardiaques, etc. - néphrotoxicité dose-dépendante - NB : des "formulations lipidiques" (par ex. incorporation dans des liposomes) semblent moins toxiques
- <i>caspofungine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe la synthèse du glucan, constituant de la paroi fongique 	<ul style="list-style-type: none"> - pour le traitement des infections systémiques graves
- <i>terbinafine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la synthèse de l'ergostérol, mais en bloquant une autre enzyme (squalène-époxydase) que les azolés 	<ul style="list-style-type: none"> - utilisé par voie topique ou per os pour des mycoses cutanées ou des onychomycoses. Hépatotoxique.
- <i>flucytosine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Transformé en 5-FU par la cytosine déaminase fongique. Les métabolites du 5-FU (non formés dans les cellules de inhibent la synthèse du DNA et du RNA 	<ul style="list-style-type: none"> - uniquement par voie i.v. Peu utilisé aujourd'hui. Toxicité hématologique.

* Autre : *nystatine*, réservée à l'usage topique à cause de sa toxicité

Antiviraux

Exemples	Mécanisme d'action / effets	Effets indés. / remarques
Influenza		
- <i>amantadine</i>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe la réplication virale à un stade précoce (décapsidation) - cible : bloque le canal ionique formé par la protéine M2 virale - active uniquement contre le virus Influenza A 	<ul style="list-style-type: none"> - troubles digestifs - troubles SNC (insomnie) - NB : est aussi un antiparkinsonien (faible efficacité), peut-être par bloc de récepteurs NMDA - N'est plus utilisé en raison de résistances (proche de 100%).
- <i>oseltamivir</i>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe l'activité neuraminidase, donc la réplication des virus Influenza A et B - diminue de 1-1,5 jour la durée des symptômes - efficace pour la prophylaxie 	<ul style="list-style-type: none"> - adm. par voie orale - peu d'effets indésirables par rapport à l'amantadine et moins d'émergence de résistances
<i>baloxavir</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Administré sous forme de pro-médicament par voie orale - Réduit l'activité du complexe de la polymérase virale, composé de 3 sous unités, dont la <i>polymerase acidic protein 2</i>, visée par le boloxavir. Ce complexe est impliqué dans la transcription du génome viral et sa réplication. 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduit la durée des symptômes de grippe. - Efficace contre Influenza A et B - Peu d'effets indésirables - Efficacité comparable à celle de l'oseltamivir.
Infections herpétiques		
<ul style="list-style-type: none"> - <i>aciclovir</i> - <i>valaciclovir</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - analogue de la guanosine, activé (phosphorylé) par une thymidine-kinase virale, d'où sa grande spécificité - inhibe l'ADN polymérase des virus de l'herpes et varicelle/zona 	<ul style="list-style-type: none"> - très peu d'effets indésirables - valaciclovir : pro-médicament. Converti dans le foie en aciclovir: meilleure biodisponibilité orale

Exemples	Mécanisme d'action / effets	Effets indés. / remarques
Hépatite B		
- <i>ténofovir</i>	- bloque la transcriptase inverse (INtRT, inhibiteur nucléotidique de la RT)	- Aussi utilisé pour le HIV - hypophosphatémie - toxicité rénale - ostéoporose
Hépatite C		
- <i>bocéprévir</i>	- inhibiteur de la protéase NS3. Inhibe la réplication du virus. En association avec ribavirine et interféron	
- <i>grazoprévir</i>	- Idem. Utilisé en association avec l'elbasvir	
- <i>sofosbuvir</i>	- Pro-médicament transformé en sofsobuvir triphosphate, qui, incorporé à l'ARN viral, bloque la polymérase et empêche son élongation, essentielle à sa réplication	Le métabolite actif du sofosbuvir n'a pas d'effet sur les ADN ou ARN polymérases humaines.
- <i>lédipasvir</i>	Inhibiteur de la NS5A, polymérase indispensable à la réplication du génome viral	- utilisé en association avec le sofosbuvir
- <i>elbasavir</i>	Idem. Utilisé en association avec le grazoprévir	
- <i>velpatsavir</i>	Idem, Utilisé en association avec le sofosbuvir	
CMV		
- <i>ganciclovir</i>	- analogue de la guanosine. Inhibe la DNA polymérase virale. Utilisé pour la prévention ou le traitement des infections à CMV	- neutropénie, thrombopénie Pro-médicament : valganciclovir, converti en ganciclovir dans la muqueuse intestinale et le foie
- <i>foscarnet</i>	- Inhibiteur de la DNA polymérase qui ne nécessite pas de bioactivation (pyrophosphate)	- Egalement utilisé dans les infections à Herpes simplex. - Troubles électrolytiques.

Exemples	Mécanisme d'action / effets	Effets indés. / remarques
HIV		
- <i>zidovudine</i> - émétricitabine	- analogue des nucléosides - inhibe la transcriptase inverse du virus HIV, empêche l'élongation de la chaîne d'acide nucléique viral - résistance par substitution d'acides aminés dans la transcriptase inverse (mutation)	- anémie, neutropénie et leucopénie - lipodystrophie : répartition anormale des graisses et troubles métaboliques (touche 50% des patients après 1 an) - Pratiquement plus utilisé - Bonne biodisponibilité, longue T1/2. Efficace égal sur HPB - diarrhées, nausées, rash, hyperpigmentation des paumes
- éfavirenz	- inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNRTI)	- insomnies, cauchemars
- <i>ritonavir</i>	- inhibiteur des protéases du virus HIV, empêchant la formation de protéines fonctionnelles. B (darunavir). Bloque la maturation virale à un stade plus tardif - utilisé en association (darunavir)	- inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la PGP, <i>autre : darunavir</i>
- <i>enfuvirtide</i>	- inhibe la fusion de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire	Synonyme : T20
- maraviroc	- Bloque le récepteur au CCR5, utilisé par le HIV pour pénétrer dans les macrophages.	
- <i>dolutégravir</i>	- inhibiteur de l'intégrase. Se traduit par un blocage de l'intégration de l'ADN rétroviral au génome.	- Utilisé en association - insomnies, cauchemars (moins qu'avec l'éfavirenz)
- <i>lenacapavir</i>	- Inhibiteur de l'assemblage de la capsid virale, ce qui prévient son entrée dans la cellule humaine et sa réplication.	- administration s.c. - demi-vie de 10 semaines

Exemples	Mécanisme d'action / effets	Effets indés. / remarques
COVID		
- <i>remdesivir</i>	- Nucléotide de type adénosine transformé en remdesivir triphosphate, qui est incorporé dans le RNA viral et inhibe la <i>RNA-dependant RNA polymerase</i> (RdRp) du SARS-CoV2, essentielle pour la réplication virale.	- Bien toléré
- <i>nirmatrelvir</i>	- Inhibiteur peptidomimétique de la protéase du SARS-CoV.2 (M ^{pro} , nsp5), qui empêche la formation de protéines fonctionnelles à partir de la polyprotéine virale.	- Est administré avec une faible dose de ritonavir, un antiviral inhibiteur du CYP3A4, (voir plus haut), de manière à retarder son élimination.

Antimalariques

- Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est grave, potentiellement mortel (par ex. malaria cérébrale) ; certaines souches sont multirésistantes aux antimalariques.
- Selon le risque de transmission, le voyageur se voit proposer une chimioprophylaxie ou un traitement de secours (à mettre en œuvre dans les 12 h, en cas de fièvre >38°).

Exemples	Mécanisme / effets	Cinétique / effets indés.
- chloroquine	- schizonticide : détruit les formes intra-érythrocytaires en s'accumulant (base faible) dans les vacuoles digestives (acides) du parasite, où elle empêche la détoxification de l'hème - ttt. des souches non résistantes	- très grand V_D , inactivation hépatique, longue demi-vie - dépôts cornéens (et lésions rétinienne) à forte dose cumulée
- quinine	- traitement d'urgence (i.v.) des formes graves (peut être remplacée par la <i>quinidine</i>)	- nausées, bourdonnements d'oreille (<i>cinchonisme</i>), arythmies, effet curarisant
- artéméther (+ luméfantrine)	- extrait d'une plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise - diminution rapide de la parasitémie - ttt. du paludisme multirésistant	- courte durée d'action, d'où son association à la <i>luméfantrine</i> , un médicament qui agit comme la méfloquine. - l'artésunate est un dérivé hydrosoluble utilisé lors de formes graves (traitement d'urgence).
- atovaquone + proguanil (Malarone®)	- association d'un inhibiteur des fonctions mitochondriales et d'un inhibiteur de la dihydrofolate-réductase /DHFR - ttt. du paludisme multirésistant	

- Autres :
- *sulfadoxine + pyriméthamine* : association d'un sulfamide et d'un inhibiteur de la DHFR, risque de réactions cutanées graves (voir co-trimoxazole, cf. [Antibiotiques](#))
 - *primaquine* : agit sur les formes **extra-érythrocytaires** (évite les rechutes en cas de *P. vivax*), risque d'anémie hémolytique en cas de déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase
 - *méfloquine* : longue demi-vie (2-3 sem.). Nausées, vomissement. Attention aux effets indésirables neuropsychiatriques (dépression)

Autres antiparasitaires

<i>Exemples</i>	<i>Mécanisme / effets</i>	<i>Cinétique / effets indés.</i>
- <i>métronidazole</i>	- par réduction de son groupe nitro, forme des composés toxiques pour la cellule - indiqué dans l' amibiase , la giardiase et la trichomonase	- adm. orale, se distribue dans tous les tissus - effets indésirables, voir anti-anaérobies, cf. Antibiotiques
- <i>mébendazole</i>	- détruit le parasite en se liant à, et en inhibant la polymérisation de la tubuline en micro-tubules - indiqué contre les nématodes intestinaux (vers ronds) : oxyure, ascaris, ankylostome,...	- très peu absorbé
- <i>albendazole</i>	- cf. mébendazole - mêmes indic. + anguillulose, échinococcose, cysticerose	- davantage absorbé : peut être efficace contre les formes larvaires tissulaires
- <i>pyrantel</i>	- bloque (par dépolarisation) la transmission neuro-musculaire des nématodes	- très peu absorbé
- <i>praziquantel</i>	- interfère avec l'homéostasie calcique, provoque une paralysie du parasite - indic. : trématodes (bilharziose, douves) et cestodes (formes adultes de ténias, peut-être formes larvaires tissulaires)	- bien absorbé - peut provoquer des céphalées, vertiges, etc.
- <i>pyriméthamine</i>	-antifolate visant l'enzyme parasitaire. -indiqué dans la prophylaxie et le traitement de la toxoplasmose.	

Note : ivermectine

- active des canaux Cl⁻, ce qui entraîne une paralysie (hyperpolarisation)
- microfilaricide (filarioses), permet par exemple de contrôler l'onchocercose dans une population par l'administration d'une dose unique par an
- efficace en dose unique dans le traitement de la gale

Conseils médicaux aux voyageurs : consulter www.healthytravel.ch

Antiseptiques-désinfectants (biocides)

- Leur toxicité est peu sélective, contrairement à celle des antibiotiques.
- Ils sont donc réservés à un usage externe ou topique (antiseptiques), ou à la désinfection des objets et locaux.

<i>Exemples</i>	<i>Mécanisme / effets</i>	<i>Effets indés. / remarques</i>
- <i>éthanol 70%</i>	- dénature les protéines, bactéricide en 1-2 min (Gram + et -), fongicide et virucide (HIV) - inactif sur les spores et le virus de l'hépatite B	- utilisé pour la désinfection avant injection (effet rapide et bref)
- <i>iode</i>	- <i>teinture d'iode</i> ou complexe avec un polymère : <i>povidone-iode</i> qui libère de l'iode - les halogènes sont des agents oxydants, ils dénaturent les protéines/acides nucléiques	- excellent désinfectant de la peau et des muqueuses, sauf en cas d'hypersensibilité (rare)
- <i>chlorhexidine</i>	- altère rapidement la membrane de la plupart des bactéries, mais pas des spores, ni des virus	- peu toxique, pas absorbée - utilisée sous forme de savon ou en solution (effet rémanent)
- <i>benzalkonium</i> (chlorure de)	- agent tensio-actif : pôle hydrophobe et pôle hydrophile <i>cationique</i> (qui se fixe à différents matériaux), altère la perméabilité membranaire - spectre étroit	- neutralisé par les savons (tensio-actifs <i>anioniques</i>) ou les matières organiques (pus, sang)

Notes :

- Le chlore (halogène), actif sous forme d'acide hypochloreux ou d'hypochlorite, est utilisé pour la désinfection de l'eau, des surfaces, etc. (par ex. eau de Javel).
- Des résistances ont été décrites pour plusieurs antiseptiques, mais leurs répercussions cliniques sont encore peu claires.
- Les prions sont le plus souvent résistants aux biocides usuels.
- Seuls l'hypochlorite de sodium et les iodophores ont une activité (modérée) sur les spores.
- Les « antiseptiques urinaires » sont des antibactériens éliminés si rapidement par voie rénale qu'ils n'agissent que dans l'urine. Exemple : *nitrofurantoïne*. Des nitroréductases bactériennes convertiraient la nitrofurantoïne en des dérivés hautement réactifs et cytotoxiques.

Anti-cancéreux et immunosuppresseurs

<i>Classe</i>	<i>Exemples</i>	<i>Mécanisme / propriétés</i>
Alkylants	<ul style="list-style-type: none"> - <i>chlorméthine</i> (moutarde azotée) - <i>cyclophosphamide</i> - <i>cisplatine</i> - <i>melphalan</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - se transforme en un ion très réactif, capable de transférer un alkyl à un constituant de l'ADN, notamment le N en position 7 de la guanine; il en résulte une altération du code (paires de bases anormales) ou une scission de l'ADN - possédant 2 groupes réactifs, elle peut créer des ponts entre les deux chaînes de l'ADN - pro-médicament, activé par les enzymes des microsomes hépatiques - mécanisme analogue, néphro- et ototoxique
Antifolique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>méthotrexate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe la dihydrofolate-réductase (cf. <i>triméthoprime</i>, <i>pyriméthamine</i>) et, par là, la synthèse de précurseurs des acides nucléiques, etc. - le <i>folinate de calcium</i> (tétrahydrofolate, ou acide folinique) supprime son effet (shunt !) - élimination rénale par sécrétion tubulaire
Inhibiteurs de la topoisomérase	<ul style="list-style-type: none"> - <i>doxorubicine</i> - <i>irinotécan</i> - <i>étoposide</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - agent intercalant (entre paires de bases), bloquant la topoisomérase II. Cardiotoxique (via radicaux libres ?) - Bloque la topoisomérase I. - Bloque la topoisomérase II
Antipurines	<ul style="list-style-type: none"> - <i>mercaptopurine</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe des enzymes impliqués dans la voie des purines, après conversion en nucléotide actif (voir aussi plus bas azathioprine, immunosuppresseur) - dégradée par la xanthine-oxydase (interaction avec l'<i>allopurinol</i>)
Anti-pyrimidines	<ul style="list-style-type: none"> - <i>fluorouracil</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe la thymidylate synthétase (synthèse des thymine-nucléotides), après conversion. La capécitabine est un pro-médicament du 5-FU, administré par voie orale.

<i>Classe</i>	<i>Exemples</i>	<i>Mécanisme / propriétés</i>
		- autre : <i>cytarabine</i> , inhibe la polymérase de l'ADN
Poisons du fuseau	- <i>vincristine</i> - <i>vinblastine</i>	- inhibent l'appareil microtubulaire : se lient à la tubuline et favorisent sa <i>dépolymérisation</i> - bloquent la mitose à la métaphase
	- <i>paclitaxel</i>	- favorise la <i>polymérisation</i> de la tubuline (microtubules → stables et dysfonctionnels)
Autres		
Antibiotiques cytostatiques		
	- <i>bléomycine</i>	- provoque des scissions de l'ADN - toxicité pulmonaire (fibrose) et cutanée
Inh. des tyrosine kinases	- <i>imatinib</i>	- inhibiteur de la tyrosine-kinase Bcr-Abl (protéine chimérique issue d'une translocation) présente dans la leucémie myéloïde chronique
	- <i>sunitinib</i>	- Inhibiteur de plusieurs TRK (Tyrosine Kinase Receptor).
Inh. protéasome	- <i>bortézomib</i>	- Inhibiteur de protéasomes. Empêche la dégradation de plusieurs facteurs pro-apoptotiques et induit une apoptose.
Ac. bloquant la transduction de signaux de croissance	- <i>cetuximab</i>	- anticorps dirigé contre l'EGFR (epidermal growth factor receptor). Inhibe la division cellulaire
	- <i>bevacizumab</i>	- anticorps dirigé contre le VEGF (vascular endothelial growth factor). Diminution de la vascularisation des tumeurs et inhibition de la croissance tumorale
	- <i>trastuzumab</i>	Ac.se liant à l' <i>epidermal growth factor receptor 2</i> (HER-2), exprimé dans certains cancers du sein. Inhibe la prolifération cellulaire et induit une destruction des cellules cancéreuses par le système immunitaire.
	- <i>imiquimod</i>	- agoniste du récepteur <i>Toll-like 7</i> (TLR7). Stimulation des cellules présentatrices d'antigènes, avec induction de cytokines

<i>Classe</i>	<i>Exemples</i>	<i>Mécanisme / propriétés</i>
Immunothérapies		immunostimulatrices. Est utilisé par voie topique (antiviral et antitumoral)
	- ipilimumab	- Bloque l'immunosuppression dans le ganglion lymphatique (<i>Immune Checkpoint Blockade</i>) en se liant à la CTLA-4 (<i>cytotoxic T-lympha associated antigen-4</i>), qui réduit l'activité des lymphocytes T. Utilisé dans le traitement du mélanome
	- pembrolizumab	Ac. bloquant l'immunosuppression par les cellules tumorales en se liant au récepteur au PD-1 (<i>programmed cell-death 1</i>) exprimés sur les lymphocytes T (immune Checkpoint Blockade). Autre : nivolumab. S'utilise aussi en association avec l'ipilimumab.
Autres	daratumumab	Anticorps dirigé contre la glycoprotéine CD38, surexprimée dans les myélomes. Induit une apoptose des cellules visées

Cytostatiques : propriétés générales

- Certains cytostatiques ont un effet indépendant des phases du cycle cellulaire (agents alkylants), d'autres un effet phase-spécifique (antimétabolites, poisons du fuseau).
- Toxicité, due à la non spécificité de leurs effets (action sur toutes les cellules en division) : atteinte de la moelle (leucopénie, anémie, etc.), lymphocytes (immunosuppression), muqueuse du tractus digestif, cellules tubulaires rénales, follicules pileux (alopécie), myocarde (arythmies, insuffisance), gonades, etc.
- Nausées et vomissements fréquents, par stimulation (directe ou indirecte) de la zone chimiosensible de l'*area postrema* (traités notamment avec les antagonistes 5-HT₃, *ondansétron* cf. [Transmission sérotoninergique](#) et le métoclopramide).
- Exemples de mécanismes de résistance aux cytostatiques :
 - multirésistance par efflux actif (transporteur membranaire, par ex. glycoprotéine P), qui peut être bloqué par certains médicaments (vérapamil, quinidine)
 - modifications qualitatives ou quantitatives de la topoisomérase II, qui répare les lésions faites à l'ADN par les cytostatiques.

Immunosuppresseurs

Inhibiteurs de la calcineurine

- *ciclosporine*
 - se lie à une protéine (*immunophiline*) pour inhiber une protéine-phosphatase (*calcineurine*) indispensable à l'activation des cellules T
 - administration orale, biodisponibilité variable (10-50%), métabolisme hépatique par un cytochrome P450 (peut être l'objet d'interactions), élimination biliaire
 - effets indésirables : néphrotoxicité, hypertension artérielle, vertiges, tremblements, hirsutisme, diabète, hyperlipémie, etc.
 - pas myélotoxique, contrairement aux cytostatiques utilisés comme immunosuppresseurs.
 - indications : transplantation d'organe, affections auto-immunes.
- *tacrolimus* : même méc., sauf l'immunophiline qui est différente

Agents antiprolifératifs/antimétabolites

- *sirolimus*
 - empêche l'activation des cellules T en inhibant une autre voie de signalisation que la calcineurine
 - autre effet : incorporée dans des stents, inhibe la resténose
 - *mycophénolate-mofétil*
 - son métabolite actif, l'*acide mycophénolique*, inhibe la prolifération des lymphocytes B et T en inhibant l'inosine monophosphate déshydrogénase, étape limitante de la synthèse *de novo* des purines
- Autre : azathioprine

Corticostéroïdes

- *prednisone*
 - voir [Corticostéroïdes](#)

Agents biologiques

- infliximab : anticorps anti-TNF α . Utilisé dans différentes pathologies (arthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, Crohn, colite ulcéreuse, psoriasis,[...]). Autre : étanercept
- rituximab : Ac. visant le récepteur CD20, surexprimé à la surface de cellules B. Utilisé dans la leucémie lymphoïde chronique, certains lymphomes, l'arthrite chronique [...]
- belimumab : Ac. dirigé contre le récepteur BLyS situé sur les lymphocytes B. Réduit l'activité de l'immunité médiée par les LB. Utilisé dans le traitement du lupus érythémateux disséminé
- natalizumab : Ac. Dirigé contre des intégrines situés à la surface des leucocytes. Ces protéines sont importantes pour l'adhésion et la migration des cellules dans les sites d'inflammation. Utilisé dans la maladie de Crohn et la sclérose en plaque

Note : Cytokines

De nombreuses cytokines recombinantes sont maintenant utilisées en thérapeutique. Leurs indications sont très variées.

G-CSF (filgrastim)	Facteur de croissance granulocytaire. Utilisé p.ex. lors de chimiothérapies aplasiantes
romiplostim	Agoniste peptidique du récepteur à la thrombopoïétine, fusionné avec IgG1. Utilisé lors de thrombopénie.
epoïétine alpha	Stimulateur de l'érythropoïèse, utilisé p.ex. lors d'anémie d'origine rénale. Nombreux analogues.
interféron- α	Utilisé dans le traitement de leucémies, mélanomes, ...
interféron- β	Indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque évoluant par poussées.
interféron- γ	Réduit les infections de patients atteints de granulomatose chronique.
aldesleukin (interleukine-2)	Indiqué dans l'adénocarcinome rénal métastatique
aprepitant	Antagoniste du récepteur à la substance P/neurokinine1. Utilisé comme antiémétique
anakinra	Antagoniste de l'interleukine-1. Utilisé pour l'arthrite rhumatoïde et pour le traitement de la crise de goutte

Note : chélateurs

	<i>Propriétés / cinétique</i>	<i>Indication / effets indésirables</i>
- <i>DMSA</i> (acide dimercapto-succinique)	- adm. orale	- mercure inorganique, plomb, arsenic (etc.) - troubles dig. et hépatiques (moins toxique que le dimercaprol, et adm. orale)
- <i>dimercaprol</i>	- adm. i.m. - chélateur par 2 groupes -SH - élim. rénale du complexe	- mêmes indications - effets indésirables : nausées, hypertension, douleurs abdominales, hépatotoxicité
- <i>calcium édétate de sodium</i> (Ca-Na ₂ -EDTA)	- adm. parentérale - chélate les métaux qui ont une affinité pour l'EDTA plus grande que le Ca ²⁺	- plomb (+ Cu, Zn, etc.)
- <i>pénicillamine</i>	- adm. orale, élim. rénale - un groupe -SH réactif	- cuivre (maladie de Wilson) et plomb (+ mercure, Zn) - allergies, leucopénies, atteinte rénale
- <i>déferoxamine</i>	- adm. parentérale - affinité pour le fer ferrique (pas celui de l'Hb ou des cytochromes, qui est inaccessible)	- intox. aiguë au fer, prév. et ttt de l'hémochromatose (par ex. thalassémie) - troubles dig., hypotension, allergies

Quelques mesures thérapeutiques en cas d'intoxication

- *Décontamination digestive* : le seul traitement reconnu efficace consiste à adsorber le toxique en administrant du *charbon activé*. Interrompt aussi un éventuel cycle entéro-hépatique du toxique
- *Accélération de l'élimination* : diurèse forcée *alcaline* (salicylates, phénobarbital), diurèse forcée *acide* (amphétamine, phencyclidine)
 - *hémodialyse* : pour des substances de petit poids moléculaire, hydrosolubles et de petit V_D (salicylates, lithium, alcools)
 - *hémo perfusion* : passage du sang héparinisé sur du charbon microencapsulé (théophylline, barbituriques)
- *Antidotes* : voir opioïdes, benzodiazépines, paracétamol, antimuscariniques...
- *Immunothérapie* (anticorps) : digoxine

INDEX

Abciximab	80	Aminosides	105
Ac. valproïque	47	Amiodarone	66
ac.clavulanique	104	Amitriptyline	45
Ac.méfénamique	52	Amlodipine	74
Acamprosate	57	Amoxicilline	105
Acarbose	98	Amphétamine	48
Acénocoumarol	79	Amphotéricine B	111
Acétazolamide	27, 77	Ampicilline	105
Acétylcholine	20, 22	Anakinra	124
Acétylcholinestérase	20	Analgésiques morphiniques	50
Acétylcystéine	54, 87	Androgènes	94
Aciclovir	112	Antagonistes du calcium	74
Acide acétylsalicylique	52	Anthraquinones	89
Acide ascorbique	102	Antiagrégants	80
Acide bempédoïque	82	Antiangineux	67
Acide cromoglicique	30	Antiarythmiques	65
Acide dimercapto-succinique	125	Anticoagulants	79
Acide folique	103	Antidépresseurs	45
Acide nicotinique	81	Antiémétiques	31
Acide tranexamique	80	Antiépileptiques	38
Acide ursodésoxycholique	82	Antifongiques	111
Acide valproïque	38, 39	Antihistaminiques H ₂	88
Acitrétine	103	Antihypertenseurs	69
Activ. tissul. du plasminogène	80	Anti-inflammatoires (AINS)	52
Addiction	18	Antimigraigneux	29
Adénosine	65, 66	Antiparkinsoniens	41
Adrénaline	60, 64	Antithyroïdiens	101
Albendazole	117	Antituberculeux	107
Aldesleukin	124	Antiulcéreux	88
Aldostérone	95	Antiviraux	112
Alendronate	99	Anxiolytiques	35
Alfuzosine	72	Apixaban	79
Alirocumab	81	Apomorphine	42
Aliskirène	70	Apraclonidine	27
Allopurinol	56	aprepitant	31
Alpha-bloqueurs	72	Aprepitant	124
Aluminium, hydroxyde d'	88	Argatroban	79
Amantadine	112	Aripiprazole	43
Ambrisentan	75, 87	Artéméther	116
Amiloride	77	Artésunate	116
Aminophylline	84	Aspirine	5

Aténolol	72	Calcium édétate de sodium.....	125
Atomoxétine	46	Calcium, carbonate de	88
Atorvastatine	81	Cannabidiol	49
Atosiban	83	Cannabinoïdes.....	48
Atovaquone	116	Capécitabine.....	120
Atropine.....	22, 49	Captopril	70
Azathioprine	123	Carbamazépine	38
Azithromycine.....	105	Carbidopa	41
Baclofène	24	Carbimazol.....	101
Baloxavir	112	Carboxyméthylcellulose	89
Béclométasone	86	Carvédilol.....	71, 73
Belimumab	123	Caspofungine.....	111
Bensérazide	41	CBD	49
Benzalkonium.....	118	Céfépime	105
Benzbromarone.....	56	Céftazidime.....	105
Benzodiazépines	36	Ceftriaxone	105
Benzylpénicilline.....	105	Céfuroxime	105
Bêta-bloqueurs.....	62, 71	Célécoxib	52
Bêta-lactamines	105	Cétirizine	30
Betaméthasone	95	Cetuximab.....	121
Bethanechol	22	Charbon activé.....	125
Bevacizumab.....	121	Chélateurs	125
Bicarbonate de sodium.....	88	Chlorhexidine	118
Biodisponibilité	4	Chlorméthine	120
Bipéridène	41	Chloroquine	116
Bisacodyl.....	89	Chlorphénamine	30
Bismuth	88	Chlorpromazine	43
Bisoprolol	71	Chlortalidone.....	77
Bléomycine	121	Chondroïtine	100
Bocéprévir.....	113	Ciclosporine	123
Bortézomib.....	121	Cilastatine	106
Bosentan.....	75	Cimétidine.....	88
Bradykinine	70	Cinacalcet	100
Bromocriptine	29, 42	Ciprofloxacine	107
Budésonide	86	Cisplatine	120
Bupivacaïne	58	Citalopram	45
Buprénorphine.....	4, 50	Clarithromycine.....	105
Bupropion.....	46	Clindamycine	105
Buséreline	94	Clométhiazole	37
Buspirone.....	28	Clomifène	91
cabergoline	29	Clonazépam.....	35, 38
Calcitonine	99	Clonidine.....	73
Calcitriol	99	Clopidogrel.....	80

Clozapine	28, 43	Disulfirame.....	57
Cocaïne.....	28, 48	Diurétiques.....	76
Codéine.....	50	DMSA	125
Colchicine	56	Dobutamine	60, 64
Colécalciférol (vit. D)	99	Dolutégravir	114
Colestyramine	81	Dompéridone	31
Colistin	109	Donépézil.....	26
Contraceptifs	92	Dopamine	60, 64
Cortisol.....	95	Dose d'entretien.....	10
Cortisone.....	95	Dose de charge	9
Co-trimoxazole	107	Doxazosine	72
COX-1 / COX-2	52	Doxorubicine.....	120
Cyclophosphamide.....	120	Doxycycline.....	105
Cyprotérone	92, 94	Dronédarone.....	66
Cytarabine.....	120	Duloxétine.....	45, 46
Cytisine	24	Ecstasy	48
Cytisinicline	24	Efavirenz.....	114
Dabigatran	79	Elbasavir.....	113
Dantrolène	24	Emtricitabine	114
Dapagliflozine.....	98	Enalapril.....	70
Daptomycine	109	Enfuvirtide.....	114
Daratumumab	122	Enképhalines	51
Daridorexant.....	37	Enoxaparine.....	79
Daridoréxant.....	37	Entacapone.....	41
Darunavir	114	Eplérénone	77
Déferoxamine.....	125	Epoétine	103
Denosumab.....	100	Epoiétine	124
Dépendance.....	18	Epoprosténol.....	87
Désensibilisation	14	Érenumab	29
Dexaméthasone	95	Ergotamine	28, 29
Dextrométhorphan.....	28, 51	Erythromycine.....	105
Diazépam.....	24, 35, 40	Esoméprazole.....	88
Diazoxide	75	Etanercept	55
Diclofénac	52, 56	Ethambutol.....	107
Diéthyléther	32	Ethanol	57
Digoxine	60	Ethanol 70%	118
Dihydralazine	75	Ethinylestradiol	91
Dihydroergotamine	29	Ethosuximide	38
Dihydropyridines	74	Etoposide.....	120
Diltiazem	75	Evolocumab	81
Dimercaprol.....	125	Exénatide.....	96
Dinitrate d'isosorbide.....	67	Ezétimibe	81
Diphenhydramine	30	Fénotérol	84

Fentanyl	34, 50	Héparine	79
Fer	103	Héparines de bas poids mol.....	79
Fexofénadine	30	Héroïne.....	50
fibres	89	Héroïne (diamorphine)	50
Fibrinolytiques	80	Hexamethonium.....	21
Filgrastim	124	Hexoprénaline.....	84
Finastéride	94	Histamine.....	30
Finérénone	77	Homatropine	22
Flécaïnone	65	Hydrochlorothiazide	76
Flucloxacilline.....	105	Hydrocortisone.....	95
Fluconazole.....	111	Hydroxycobalamine	103
Flucytosine.....	111	hypochlorite de sodium	118
Fludrocortisone	95	Hypolipémifiants	81
Flumazénil.....	36	Ibuprofène.....	52
Flunitrazépam	7	IECA	70
Fluorouracil	120	Imatinib	121
Fluoxétine	28, 45	Imipénem.....	105
Flutamide	94	Imipramine	28
Folate de calcium	120	Imiquimod	121
Fondaparinux	79	Immunosuppresseurs	123
Formotérol.....	86	Inclisiran	82
Foscarnet.....	113	Index thérapeutique	17
Fosfomycine.....	109	Indométacine	52
Furosémide	76	Infliximab	55, 123
Gabapentine.....	38	Insuline	96
Gamma-hydroxybutyrate.....	37	Insuline aspart	96
Ganciclovir	113	Insuline glargine.....	96
Gemfibrozil.....	81	Insuline lispro.....	96
Gentamicine	105	Interféron- α	124
GHB	37	Interféron- β	124
Glaucome.....	27	Interféron- γ	124
Glibenclamide	97	Iode (teinture d'iode).....	118
Gliclazide	97	Iode radioactif	101
Glimépiride.....	97	Iodure de K	101
Glucagon.....	98	Ipilimumab	122
Glycoprotéine P.....	4	Ipratropium.....	22, 86
Grazoprévir	113	Irinotécan	120
Guanéthidine.....	20	Isoflurane	32
Hallucinogènes.....	48	Isoniazide	107
Halopéridol.....	43	Isoprénaline	64
Halothane.....	32	Isotrétinoïne	103
Hashish	48	Ivabradine	63, 67
Hémodialyse	125	Ivermectine	117

Kétamine.....	34, 45	Méfloquine	116
Kétoconazole	111	Mélatonine	37
Labétalol	73	Melphalan	120
Lacosamide.....	38	Mercaptopurine.....	120
Lactulose.....	89	Mescaline	48
Lamotrigine	38, 40	Métamphétamine	48
Lasmiditan.....	29	Metformine.....	97
Latanoprost	27	Méthadone.....	50
Lédipasvir.....	113	Méthotrexate.....	120
Lenacapavir.....	114	Méthyl dopa	73
Létrozole	94	Méthylènedioxy-métamphétamine	48
Leucotriènes.....	52	Méthylergométrine	83
Lévétiracetam.....	38	Methylnaltrexone.....	90
Lévodopa	41	Méthylphénidate	48
Lévofloxacine	107	Métoclopramide	28, 29, 31
lévomépromazine	43	Métoprolol	71, 72
Lévonorgestrel	92	Métronidazole	109, 117
Lévosimendan.....	63	Métyrapone.....	94
Lidocaïne	58, 65, 66	Midazolam	34, 35
Linaclotide.....	90	Mifépristone	92
Linézolide.....	105	Millepertuis.....	46
Liraglutide	96	milrinone	63
Lithium	47	Minoxidil.....	75
Lopéramide	51	Mipomersen	82
Lorazépam	40	Mirabégron.....	27
Losartan	70	Mirtazapine	45
Lubiprostone	90	Misoprostol	88
Luméfantrine	116	Moclobémide	28, 45
Lynestrénol	92	Modafinil	48
Lysergide	28	Mononitrate d'isosorbide	67
Lysergide (LSD)	48	Montelukast	86
Macrogol	90	Morphine.....	50
Macrolides.....	105	Moxifloxacine	107
Magnésium, hydroxyde de	88	Moxonidine	73
Magnésium, sulfate de	89	Mucilages	89
Malathion	26	Muscarine	22
Mannitol	77	Mycophénolate mofétil	123
Maraviroc	114	Myorelaxants	23
Marge thérapeutique	17	Naloxone	50
Marihuana	48	Naltrexone	57
Mébendazole.....	117	Nandrolone	94
Méclozine.....	30	Naproxène	52
Médroxyprogestérone	92	Natalizumab.....	123

Natéglinide	97	Paracétamol.....	52, 54
Nébivolol	71	Paraffine, huile de.....	90
Néostigmine	23, 26	Parathion	26
Néséritide	63	Parathormone	99
Netarsudil.....	27	Pembrolizumab.....	122
Neuroleptiques	43	Pénicillamine.....	125
Niacine	102	Pénicilline G.....	105
Nicorandil	68	Péthidine.....	51
Nicotinamide	102	Phencyclidine.....	49
Nicotine	24	Phénobarbital.....	37, 38
Nifédipine	74	Phénoxyéthylpénicilline.....	105
Nintedanib.....	87	Phenprocoumone.....	79
Nirmatrelvir.....	115	Phentolamine.....	72
Nitrofurantoïne	118	Phényléphrine.....	64
Nitroglycérine	68	Phénytoïne.....	38
Nitroprussiate de sodium.....	75	Physostigmine	26
Nivolumab	122	Phytoménadione (vit. K).....	80
NO	67	Pilocarpine	22, 27
Noradrénaline.....	20, 60, 64	Pindolol.....	72
Norfloxacine	107	Pioglitazone	97
Novaminesulfone	52	Pipéracilline/tazobactam	105
Nystatine	111	Pitolisant	30
Octréotide	98	Polyéthylène glycol	90
Ocytocine	83	Polystyrènesulfonate de sodium ..	78
Oestrogènes.....	91	Povidone-iode.....	118
Olanzapine.....	43, 47	Pralidoxime	26
Omecamtiv.....	63	pramipexole	41
Oméprazole.....	88	Prasugrel	80
Ondansétron	28, 122	Praziquantel.....	117
Opioïdes.....	50	Prazosine.....	72
Organophosphorés.....	26	Prednisone.....	86, 95
Orlistat.....	82	Prégabaline.....	38
Oseltamivir	112	Primaquine.....	116
Oxazépam.....	35	Probénécide.....	56
Oxazolidinediones	105	Procaïne	58
Oxprénolol.....	72	Progestagènes.....	92
Oxybate.....	37	Proguanil	116
Oxybutinine	22	Prolongation de l'intervalle QTc ...	18
Oxycodone.....	50	Prométhazine.....	30
Oxyde nitrique (NO)	67	Propofol	34
Paclitaxel.....	121	Propranolol	65, 71
Pancuronium	23	Propylthiouracile	101
Pantoprazole	88	Prostacycline	52, 87

Prostaglandines	52, 83, 88	Sildenafil	87
Protamine.....	79	Sildénafil	84
Protoxyde d'azote	32	Simvastatine	81
Psilocybine.....	48	Sirolimus	123
Psylocybine	45	Sitagliptine	98
Pyrantel.....	117	Sofsobuvir.....	113
Pyrazinamide	107	Somatostatine.....	98
Pyridostigmine.....	26	Sotalol.....	65, 72
Pyridoxine	102	Sotatercept	87
Pyriméthamine	116, 117, 120	Spirolactone.....	62, 77
Quétiapine.....	43, 47	Streptokinase.....	80
Quinidine.....	65, 66	Sucralfate	88
Quinine.....	116	Sulfadoxine + pyriméthamine.....	116
Quinolones.....	107	Sulfaméthoxazole	107
Raloxifène	91	Sulfamides.....	107
Ranitidine	88	Sulfasalazine	55
Remdesivir	115	Sumatriptan	28, 29
Résérpine.....	20	Sunitinib	121
Rétinoïdes.....	103	Suvorexant.....	37
Rétinol (vit. A).....	102	Suxaméthonium.....	23
Ricin, huile de.....	89	Sympathomimétiques	64
Rifampicine	107	Sympathomimétiques indirects	64
Riociguat	87	Tacrolimus	123
Risédrionate.....	99	Tamoxifène	91
Rispéridone	43	Tamsulosine	72
Ritonavir.....	114	Ténofovir.....	113
Rituximab	123	Terbinafine.....	111
Rivaroxaban	79	Terbutaline.....	84
Roflumilast	87	Tériparatide.....	99
Romiplostim	124	Tétrabenazine.....	20
Romosozumab	100	Tétracyclines.....	105
Ropinirole	42	Tétrahydrocannabinol	48
Sacubitril	62	Tétrodotoxine.....	58
Salbutamol	84, 86	Théophylline	84, 86
Salmétérol.....	86	Thiamine	102
Sarin	26	Thiopental.....	34
Saxitoxine	58	Thromboxanes.....	52
scopolamine	31	Thyroxine	101
Scopolamine	22	Tiagabine	39
Sédatifs-hypnotiques.....	35	Ticagrelor.....	80
Sélégiline	41	Tiimolol	27
Sertraline.....	45	Timolol	72
Sévélamer.....	100	tiotropium.....	22

Tiotropium	86	Valproate	5
Tizanidine.....	24	Valsartan	70
Tocolytiques	84	Vancomycine	105
Tolérance	18	Varénicline	24
Toltérodine	22	Vécuronium.....	23
Tolvaptan	63	Velpatsavir.....	113
topiramate	39	Venlafaxine	45
Torasémide	76	Vérapamil	65, 74
Toxine botulinique	20, 24	Vericiguat.....	63
Tramadol.....	28, 50	Vésamicol	20
Trastuzumab	121	Vigabatrine.....	39
Trazodone.....	45	Vinblastine	121
Triamtèrene.....	77	Vincristine	121
Triméthoprimé	107	Vitamines	102
Tropium	22	Volume de distribution	9
Tubocurarine	23	Voriconazole	111
Ulipristal	92	Warfarine	79
Urokinase	80	Zidovudine	114
Utérotoniques.....	83	Zolédronate.....	99
Valaciclovir	112	Zolpidem.....	35
Valganciclovir	113	Zuclopenthixol.....	43