

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN - BORDEAUX 2

DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE
GENERALE

Jacques DANGOUMAU

Nicholas MOORE, Mathieu MOLIMARD, Annie FOURRIER-REGLAT

Karin LATRY, Françoise HARAMBURU

Ghada MIREMONT-SALAME, Karine TITIER

EDITION 2006

Dépôt légal – 3^{ème} trimestre 2006

Tous droits de reproduction réservés (article 40 de la loi du 11 mars 1957)

Copyright ISBN N° 2-909176-24-X

AVERTISSEMENT

La pharmacologie est la science qui étudie les médicaments. Son étude est capitale en médecine puisque les médicaments constituent l'arme principale dont disposent les médecins pour guérir ou soulager les malades. La « révolution pharmacologique » est le principal responsable, directement ou indirectement (en permettant les progrès de la chirurgie ou de l'hygiène), du recul de la morbidité et de l'allongement de la durée de la vie au cours du XX^e siècle.

Cet ouvrage traite de la « pharmacologie générale ». Il comprend cinq parties : les médicaments dans l'organisme, les effets des médicaments, la pharmacologie des messagers, la pharmacologie spéciale, les médicaments et la pratique médicale. Les termes propres à la pharmacologie sont définis dans un index auquel il importera de se référer systématiquement.

Ce cours est d'abord destiné aux étudiants de première année du deuxième cycle des études médicales. Il est donc tourné vers ce qu'un médecin doit connaître ou comprendre pour utiliser au mieux les médicaments. Il fait donc plus ou moins l'impasse sur beaucoup d'aspects de la pharmacologie, en particulier fondamentaux, techniques et expérimentaux.

Il apparaîtra cependant vite au lecteur qu'il ne constitue pas un simple aide-mémoire. Son ambition est plus vaste, celle de constituer une référence pour l'étudiant au fil de son cursus et, pourquoi pas, au-delà. Toute éducation ou tout apprentissage réussis consiste en une structuration (quitte à être suivi d'un rejet au fil de l'évolution de la personnalité, des événements ou de la progression des connaissances). Mais, comme pour tout, rien n'est possible en pharmacologie et en médecine sans cette structuration initiale. Ce cours a été présenté d'une manière didactique pour y aider. Mais cela ne va évidemment pas sans travail (a contrario, apprendre tout par cœur est stupide et apprendre par cœur un résumé squelettique est inutile ; sauf pour passer les examens, et après ?).

Les supports imprimé et électronique ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients. On peut d'ailleurs imprimer les dossiers informatiques et on ne s'en prive pas. L'électronique est plus souple et, surtout, plus facile à mettre régulièrement à jour. Mais, pour le travail de fond, l'écrit traditionnel garde tout son intérêt. Il permet ratures, ajouts, surlignages et commentaires.

En ce qui concerne l'apprentissage de la pharmacologie, on consultera avec profit :

- *sur support électronique, le site pédagogique de l'Association des Enseignants en Pharmacologie des Facultés de Médecine :*

www.pharmacomedicale.org

Ce site a une présentation didactique particulièrement adaptée aux besoins des étudiants en médecine. Il est rédigé par des enseignants de pharmacologie des universités françaises. Son principal inconvénient est de ne pas être encore complet.

La plupart des départements universitaires français de pharmacologie présentent sur leur site leurs cours plus ou moins développés,

- *sur support papier, les meilleurs ouvrages généraux sont en langue anglaise :*
 - *GOODMAN & GILMAN'S. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, 10^e édition, 2003*
Le plus complet, mais pour travail approfondi,
 - *RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Pharmacology. Churchill Livingstone, 5^e édition, 2000*
Le plus didactique.

La version électronique du cours de pharmacologie médicale de Bordeaux est consultable sur le site du département de pharmacologie :

www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr

N.B. : les passages en italiques, notamment dans la quatrième partie, constituent des commentaires.

REMERCIEMENTS

A Annie FOURRIER-REGLAT, Françoise HARAMBURU, Antoine PARIENTE qui ont relu le texte et l'ont amélioré dans le fond et dans la forme,

A Véronique GIGOU qui l'a passé au peigne fin et a procédé au travail considérable de mise en forme.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| 1. Définitions et limites | 1 |
| 2. Composition des médicaments | 2 |
| 3. Médicament-objet | 4 |
| 4. Classifications des médicaments | 4 |
| | |
| I PARTIE - DEVENIR DES MEDICAMENTS DANS L'ORGANISME : PHARMACOCINETIQUE..... | 5 |
| | |
| CHAPITRE 1.1. : DESCRIPTION DE L'ITINERAIRE | 5 |
| 5. Phases | 5 |
| 6. Franchissement des barrières | 6 |
| CHAPITRE 1.2. : PHASE GALENIQUE ET PHASE D'ABSORPTION | 12 |
| 1. Phase d'absorption..... | 12 |
| 2. Phase galénique..... | 13 |
| 3. Voies d'administration des médicaments | 14 |
| 4. Biodisponibilité..... | 21 |
| 5. Formes pharmaceutiques..... | 22 |
| CHAPITRE 1.3. : PHASE VASCULAIRE..... | 27 |
| 1. Transport | 27 |
| 2. Distribution | 29 |
| 3. Actions et transformations | 31 |
| CHAPITRE 1.4. : PHASE TISSULAIRE | 32 |
| 1. Diffusion..... | 32 |
| 2. Lieux d'action | 34 |
| 3. Stockage | 34 |
| 4. Transformations | 35 |
| CHAPITRE 1.5. : ELIMINATION DES MEDICAMENTS..... | 47 |
| 1. Elimination rénale..... | 47 |
| 2. Elimination biliaire..... | 49 |
| 3. Elimination respiratoire..... | 51 |
| 4. Elimination par les glandes mammaires..... | 51 |
| 5. Autres voies d'élimination..... | 52 |
| CHAPITRE 1.6. : PHARMACOCINETIQUE | 53 |
| 1. Méthodes d'étude | 54 |
| 2. Administration unique..... | 55 |
| 3. Administrations répétées..... | 66 |
| 4. Modèles complexes | 70 |
| 5. Modèles non linéaires..... | 71 |
| | |
| II PARTIE - EFFETS DES MEDICAMENTS : PHARMACODYNAMIE REPONSES AUX MEDICAMENTS..... | 73 |
| | |
| CHAPITRE 2.1. : EFFETS PHARMACODYNAMIQUES | 73 |
| 1. Notion d'effet pharmacodynamique | 73 |
| 2. Mécanismes d'action..... | 74 |
| 3. Théorie des récepteurs | 75 |
| 4. Structure et classification des récepteurs | 84 |
| CHAPITRE 2.2. : EFFET PLACEBO..... | 90 |
| 1. Définition | 90 |
| 2. Réponses cliniques placebo..... | 90 |
| 3. Mécanismes..... | 91 |
| 4. Facteurs conditionnants..... | 92 |
| 5. Mise en évidence | 93 |
| 6. Effet placebo et thérapeutique | 94 |
| CHAPITRE 2.3. : REPONSES AUX MEDICAMENTS - EFFETS THERAPEUTIQUES | 95 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE 2.4. : INTERACTIONS ET INCOMPATIBILITES | 97 |
| 1. Interactions | 97 |
| 2. Incompatibilités | 106 |
| CHAPITRE 2.5. : VARIATIONS DES EFFETS, VARIATIONS DES REPONSES | 107 |
| 1. Mécanismes | 107 |
| 2. Variations en fonction du prescripteur | 107 |
| 3. Variations en fonction du médicament | 108 |
| 4. Variations en fonction du patient | 110 |
| 5. Environnement | 124 |
| CHAPITRE 2.6. : EFFETS NOCIFS | 127 |
| 1. Erreurs et accidents | 127 |
| 2. Effets toxiques | 127 |
| 3. Effets indésirables | 129 |
| 4. Dépendances | 130 |
| 5. Abus | 131 |
| 6. Effets nocifs et reproduction | 131 |
| 7. Effets mutagènes et cancérogènes | 132 |
| 8. Effets nocifs des excipients et des impuretés | 132 |
| 9. Interactions | 132 |
| | |
| III PARTIE - PHARMACOLOGIE DES MESSAGERS | 135 |
| | |
| CHAPITRE 3.1. : TRANSMISSION DE L'INFORMATION ET MESSAGERS..... | 135 |
| 1. Transmission de l'information | 135 |
| 2. Neuromédiateurs | 138 |
| 3. Physiologie du système nerveux | 142 |
| 4. Autocoïdes | 149 |
| CHAPITRE 3.2. : DOMAINE ADRENERGIQUE | 151 |
| 1. Médiateurs | 151 |
| 2. Domaine adrénérgerique | 151 |
| 3. Synapse adrénérgerique | 152 |
| 4. Récepteurs adrénérgeriques | 155 |
| 5. Effets adrénérgeriques | 157 |
| 6. Classification des médicaments du domaine adrénérgerique | 158 |
| CHAPITRE 3.3. : DOMAINE CHOLINERGIQUE..... | 171 |
| 1. Médiateur | 171 |
| 2. Domaine cholinérgerique | 171 |
| 3. Synapse cholinérgerique | 172 |
| 4. Récepteurs cholinérgeriques | 173 |
| 5. Effets cholinérgeriques | 175 |
| 6. Classification des médicaments du domaine cholinérgerique | 177 |
| CHAPITRE 3.4. : DOMAINE DOPAMINERGIQUE | 182 |
| 1. Médiateur | 182 |
| 2. Domaine dopaminérgerique | 182 |
| 3. Synapse dopaminérgerique | 183 |
| 4. Récepteurs dopaminérgeriques | 184 |
| 5. Effets dopaminérgeriques | 185 |
| 6. Classification des médicaments du domaine dopaminérgerique | 187 |
| CHAPITRE 3.5. : DOMAINE SEROTONINERGIQUE OU TRYPTAMINERGIQUE..... | 191 |
| 1. Messenger | 191 |
| 2. Domaine sérotoninérgerique ou tryptaminérgerique | 191 |
| 3. Transmission sérotoninérgerique de l'information | 192 |
| 4. Récepteurs sérotoninérgeriques | 193 |
| 5. Effets, rôles physiologiques et physiopathologiques | 196 |
| 6. Classification des médicaments du domaine sérotoninérgerique | 199 |
| CHAPITRE 3.6. : DOMAINE PURINERGIQUE..... | 203 |
| 1. Médiateurs | 203 |
| 2. ATP | 203 |
| 3. ADP | 204 |
| 4. Adénosine | 204 |
| CHAPITRE 3.7. : DOMAINES DES ACIDES-AMINES | 207 |
| 1. Domaines des acides-aminés inhibiteurs | 207 |
| 2. Domaines des acides-aminés excitateurs | 213 |

| | |
|--|------------|
| CHAPITRE 3.8. : NO | 219 |
| 1. Messenger..... | 219 |
| 2. Domaine du NO | 219 |
| 3. Transmission de l'information..... | 219 |
| 4. Récepteurs et couplage..... | 220 |
| 5. Effets et rôles du NO | 221 |
| 6. Médicaments du domaine du NO | 221 |
| CHAPITRE 3.9. : DOMAINE HISTAMINERGIQUE | 223 |
| 1. Messenger..... | 223 |
| 2. Domaine histaminergique | 223 |
| 3. Transmission histaminergique de l'information..... | 223 |
| 4. Récepteurs histaminergiques..... | 225 |
| 5. Effets pharmacodynamiques, rôles physiologiques et rôles physiopathologiques..... | 225 |
| 6. Médicaments du domaine histaminergique..... | 226 |
| | |
| IV PARTIE - PHARMACOLOGIE SPECIALE | 231 |
| | |
| CHAPITRE 4.1. : SYMPATHOMIMETIQUES DIRECTS | 231 |
| 1. Adrénaline..... | 231 |
| 2. Noradrénaline..... | 233 |
| 3. Isoprénaline..... | 234 |
| 4. Dobutamine..... | 235 |
| CHAPITRE 4.2. : INHIBITEURS DES MONO-AMINO-OXYDASES (IMAO) | 237 |
| 1. Propriétés biologiques | 237 |
| 2. Effets pharmacodynamiques..... | 238 |
| 3. Indications..... | 239 |
| 4. Effets indésirables..... | 239 |
| CHAPITRE 4.3. : ADRENOLYTIQUES β, β BLOQUANTS | 241 |
| 1. Structure chimique générale..... | 241 |
| 2. Propriétés pharmacodynamiques générales | 241 |
| 3. Utilisation..... | 244 |
| 4. Indications..... | 245 |
| 5. Effets indésirables..... | 246 |
| CHAPITRE 4.4. : ACETYLCHOLINE | 248 |
| 1. Structure, propriété physicochimiques..... | 248 |
| 2. Pharmacocinétique..... | 248 |
| 3. Propriétés pharmacodynamiques | 248 |
| 4. Utilisation..... | 249 |
| 5. Acétylcholinomimétiques directs ubiquitaires..... | 249 |
| CHAPITRE 4.5. : PARASYMPATHOMIMETIQUES DIRECTS | 250 |
| 1. Propriétés pharmacodynamiques générales | 250 |
| 2. Indications thérapeutiques générales..... | 251 |
| 3. Dangers et contre-indications..... | 251 |
| 4. Utilisation..... | 251 |
| CHAPITRE 4.6. : PHARMACOLOGIE DU GANGLION VEGETATIF | 253 |
| 1. Transmission ganglionnaire de l'influx nerveux | 253 |
| 2. Excitoganglionnaires..... | 253 |
| 3. Ganglioplégiques | 257 |
| CHAPITRE 4.7. : CURARES | 258 |
| 1. Origine et structure..... | 258 |
| 2. Curares acétylcholinocompétitifs | 258 |
| 3. Curares acétylcholinomimétiques..... | 261 |
| CHAPITRE 4.8. : INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES | 263 |
| 1. Structures chimiques générales..... | 263 |
| 2. Mécanisme d'action | 264 |
| 3. Propriétés pharmacodynamiques | 265 |
| 4. Indications thérapeutiques générales..... | 266 |
| 5. Utilisation..... | 267 |
| 6. Dangers..... | 268 |
| CHAPITRE 4.9. : PARASYMPATHOLYTIQUES..... | 271 |
| 1. Effets pharmacodynamiques généraux..... | 271 |
| 2. Parasympatholytiques naturels | 272 |
| 3. Parasympatholytiques de synthèse | 274 |
| 4. Effets indésirables..... | 275 |

| | |
|--|------------|
| CHAPITRE 4.10. : DOPAMINE | 277 |
| 1. Origine, structure, propriétés physicochimiques | 277 |
| 2. Pharmacocinétique..... | 277 |
| 3. Propriétés pharmacodynamiques | 277 |
| 4. Utilisation | 278 |
| 5. Indications..... | 279 |
| 6. Effets indésirables..... | 279 |
| CHAPITRE 4.11. : ANTIPARKINSONIENS | 280 |
| CHAPITRE 4.14. : BASES XANTHIQUES | 283 |
| CHAPITRE 4.15. : INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES | 285 |
| 1. Phosphodiesterases et leurs iso-enzymes | 285 |
| 2. Inhibiteurs des phosphodiesterases..... | 285 |
| CHAPITRE 4.16. : BENZODIAZEPINES..... | 287 |
| 1. Pharmacocinétique..... | 287 |
| 2. Mécanisme d'action..... | 287 |
| 3. Effets pharmacodynamiques | 287 |
| 4. Utilisation | 288 |
| 5. Indications..... | 288 |
| 6. Effets indésirables..... | 289 |
| 7. Antagonistes des benzodiazépines..... | 289 |
| 8. Agonistes inverses des benzodiazépines..... | 290 |
| CHAPITRE 4.17. : PHARMACOLOGIE DE LA SECRETION GASTRIQUE | 291 |
| 1. Physiologie de la sécrétion gastrique | 291 |
| 2. Anti-ulcéreux | 291 |
| CHAPITRE 4.18. : ANTI HISTAMINIQUES H₁..... | 296 |
| 1. Pharmacocinétique..... | 296 |
| 2. Effets pharmacodynamiques | 296 |
| 3. Utilisation | 297 |
| 4. Indications..... | 297 |
| 5. Effets indésirables..... | 298 |
| CHAPITRE 4.19. : MEDICAMENTS DE L'INFLAMMATION..... | 299 |
| 1. Anti-inflammatoires non hormonaux (AINS)..... | 300 |
| 2. Anti-histaminiques h ₁ | 300 |
| 3. Anti-paf | 300 |
| 4. Anti-bradykinines | 301 |
| 5. Anti-leucotriènes..... | 302 |
| 6. Anti-inflammatoires hormonaux (corticoïdes) | 302 |
| CHAPITRE 4.20. : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS) | 303 |
| 1. Mécanisme d'action..... | 303 |
| 2. Effets pharmacodynamiques | 304 |
| 3. Indications générales | 305 |
| 4. Effets indésirables..... | 305 |
| 5. Utilisation | 306 |
| CHAPITRE 4.21. : ASPIRINE..... | 308 |
| 1. Propriétés physicochimiques..... | 308 |
| 2. Pharmacocinétique..... | 308 |
| 3. Propriétés pharmacodynamiques | 310 |
| 4. Indications..... | 310 |
| 5. Utilisation | 311 |
| 6. Effets indésirables..... | 311 |
| CHAPITRE 4.22. : ANTI-INFLAMMATOIRES HORMONAUX OU STEROÏDIENS (CORTICOÏDES) | 315 |
| 1. Mécanismes d'action | 315 |
| 2. Effets pharmacodynamiques | 315 |
| 3. Indications générales | 317 |
| 4. Effets indésirables..... | 317 |
| 5. Principes actifs et spécialités..... | 318 |
| CHAPITRE 4.23. : MEDICAMENTS DE L'IMMUNITE | 319 |
| 1. Immunodépresseurs | 319 |
| 2. Immunostimulants | 322 |
| CHAPITRE 4.24. : PARACETAMOL | 324 |
| 1. Propriétés physicochimiques..... | 324 |
| 2. Pharmacocinétique..... | 324 |
| 3. Propriétés pharmacodynamiques | 325 |
| 4. Utilisation | 325 |
| 5. Indications..... | 325 |

| | |
|---|------------|
| 6. Effets indésirables..... | 326 |
| CHAPITRE 4.25. : EICOSANOÏDES..... | 327 |
| 1. Thromboxane A2 (TXA2)..... | 327 |
| 2. Prostacycline (PGI ₂)..... | 328 |
| 3. Leucotriènes..... | 328 |
| 4. Prostaglandines..... | 328 |
| | |
| V PARTIE - MEDICAMENTS ET PRATIQUE MEDICALE..... | 331 |
| | |
| CHAPITRE 5.1. : REGLEMENTATION ET ADMINISTRATION..... | 331 |
| 1. Réglementation..... | 331 |
| 2. Structures administratives..... | 336 |
| 3. Classement des médicaments..... | 340 |
| 4. Etablissements pharmaceutiques..... | 343 |
| CHAPITRE 5.2. : METHODES D'EVALUATION DES MEDICAMENTS..... | 344 |
| 1. Evaluation pharmaceutique..... | 344 |
| 2. Evaluation préclinique..... | 345 |
| 3. Evaluation clinique : essais cliniques..... | 347 |
| 4. Evaluation clinique : pharmaco-épidémiologie..... | 355 |
| 5. Evaluation clinique : risque et pharmacovigilance..... | 359 |
| 6. Evaluation sociale..... | 362 |
| 7. Evaluation économique : pharmaco-économie..... | 363 |
| CHAPITRE 5.3. : VIE DU MEDICAMENT..... | 367 |
| 1. Etapes de la vie d'un médicament..... | 367 |
| 2. Distribution..... | 375 |
| 3. Etudes après commercialisation..... | 380 |
| CHAPITRE 5.4. : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ..... | 383 |
| 1. Cas général..... | 383 |
| 2. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)..... | 388 |
| 3. Médicaments orphelins..... | 388 |
| 4. Médicaments pédiatriques..... | 389 |
| 5. Génériques..... | 389 |
| 6. Copies..... | 390 |
| 7. Médicaments d'automédication..... | 391 |
| 8. Médicaments homéopathiques..... | 391 |
| CHAPITRE 5.5. : UTILISATION DES MEDICAMENTS..... | 393 |
| 1. Prescription..... | 393 |
| 2. Automédication..... | 397 |
| 3. Observance..... | 402 |
| 4. Surveillance..... | 405 |
| CHAPITRE 5.6. : GESTION DES RISQUES ET PHARMACOVIGILANCE..... | 409 |
| 1. Notion de risque..... | 409 |
| 2. Risque individuel..... | 411 |
| 3. Risque collectif..... | 413 |
| 4. Pharmacodépendance..... | 415 |
| CHAPITRE 5.7. : PROTECTION SOCIALE ET MEDICAMENT ECONOMIE DU MEDICAMENT ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE..... | 417 |
| 1. Industrie pharmaceutique..... | 417 |
| 2. Protection sociale et médicament..... | 420 |
| 3. Marchés et prix des médicaments..... | 427 |
| 4. Consommation pharmaceutique..... | 430 |
| 5. Systèmes de régulation de la consommation pharmaceutique..... | 432 |
| CHAPITRE 5.8. : REFERENTIELS..... | 442 |
| 1. Evaluations scientifiques et évaluations administratives..... | 442 |
| 2. Rationalisation de la prescription..... | 447 |
| 3. Equivalents thérapeutiques..... | 449 |
| 4. Stratégies thérapeutiques..... | 450 |
| 5. Référentiels..... | 451 |
| CHAPITRE 5.9. : PUBLICITE, PROMOTION ET INFORMATION..... | 454 |
| 1. Publicité et promotion..... | 454 |
| 2. Avantages..... | 457 |
| 3. Echantillons..... | 458 |
| 4. Information..... | 458 |

VI PARTIE - POUR EN SAVOIR PLUS465

| | |
|--|------------|
| CHAPITRE 6.1. : NOSOLOGIE..... | 465 |
| 1. Classification selon l'origine | 465 |
| 2. Classification chimique | 466 |
| 3. Classification pharmacologique..... | 466 |
| 4. Classification thérapeutique..... | 467 |
| 5. Classification pharmacothérapeutique..... | 467 |
| CHAPITRE 6.2. : INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES AIGUES | 470 |
| 1. Etiologie | 470 |
| 2. Diagnostic..... | 470 |
| 3. Physiopathologie..... | 471 |
| 4. Traitement | 472 |
| CHAPITRE 6.3. : ALLERGIE MEDICAMENTEUSE..... | 475 |
| 1. Sensibilisation | 475 |
| 2. Manifestations cliniques..... | 476 |
| 3. Diagnostic..... | 478 |
| CHAPITRE 6.4. : PHARMACOGENETIQUE ET EFFETS NOCIFS | 480 |
| CHAPITRE 6.5. : PHARMACODEPENDANCE..... | 483 |
| 1. Définitions..... | 483 |
| 2. Trois composantes | 485 |
| 3. Classification de la pharmacodépendance | 486 |
| 4. Modes de consommation..... | 490 |
| 5. Système d'évaluation de la pharmacodépendance | 492 |
| 6. Problèmes pharmacologiques et autres posés par la pharmacodépendance..... | 493 |
| CHAPITRE 6.6. : PHARMACOVIGILANCE DE LA REPRODUCTION..... | 494 |
| 1. Médicaments et mère..... | 494 |
| 2. Médicaments et gamètes | 494 |
| 3. Médicaments et oeuf..... | 495 |
| 4. Médicament et enfant <i>in utero</i> | 495 |
| 5. Médicaments et accouchement | 502 |
| 6. Médicaments et nouveau-né..... | 502 |
| 7. Médicaments et allaitement..... | 503 |
| CHAPITRE 6.7. : METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE | 505 |
| 1. Imputabilité intrinsèque..... | 505 |
| 2. Imputabilité extrinsèque | 507 |
| 3. Méthode d'imputabilité logistique..... | 508 |
| CHAPITRE 6.8. : P GLYCOPROTEINE (P_{GP}) | 509 |
| CHAPITRE 6.9. : DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES | 511 |

VII PARTIE – LEXIQUE ET INDEX.....513

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE 7.1. : LEXIQUE - INDEX..... | 513 |
|---|------------|

INTRODUCTION

1. DEFINITIONS ET LIMITES

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments.

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.

Les médicaments sont à distinguer des aliments, des cosmétiques, des xénobiotiques et des poisons ; les sciences voisines de la pharmacologie sont donc la nutrition, la cosmétologie, l'écologie et la toxicologie. En pratique, les frontières ne sont pas toujours évidentes.

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

Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

- pharmacologie moléculaire
- pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants
- pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques
- dosage des médicaments et suivi thérapeutique
- usage des médicaments en médecine humaine
- chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques
- pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains
- essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme
- pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments
- pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active
- intoxications médicamenteuses : effets des surdosages
- pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations
- pharmaco-économie : économie du médicament
- pharmacogénétique : génome et médicament
- pharmacologie sociale : société et médicament
- sans compter les pharmacologies spécialisées aux classes pharmacothérapeutiques de médicaments
- etc.

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

2. COMPOSITION DES MEDICAMENTS

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (figure 0.3.-1).

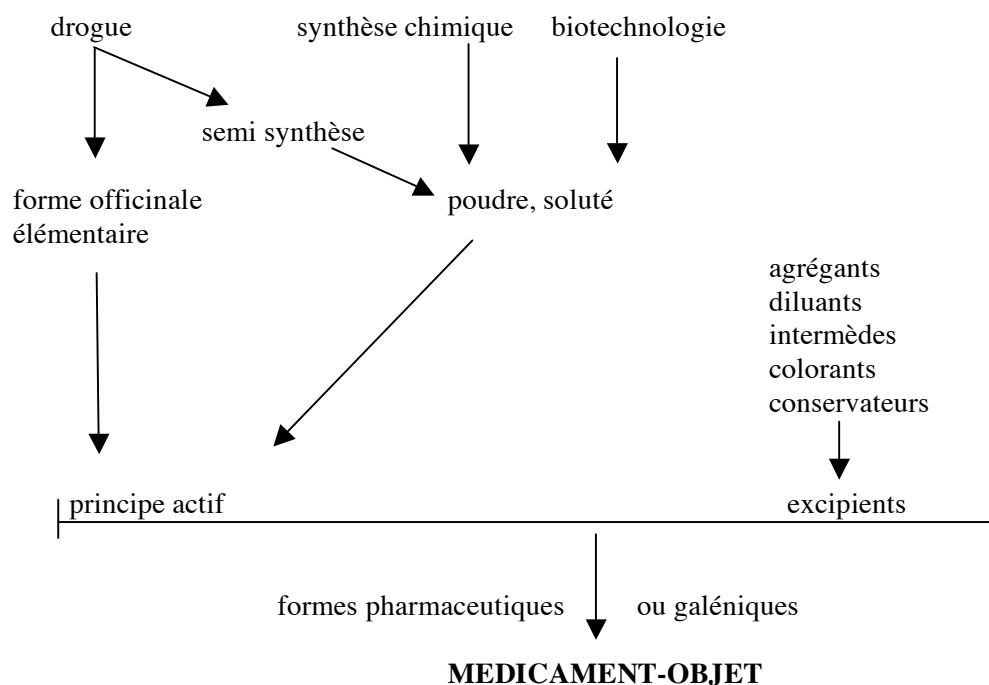


figure 0.3.-1 : médicament - composition, origine et formes.

2.1. Principe actif

2.1.1. Origine

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « *drug* » est « médicament » et jamais « drogue »).

Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles.

Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

2.1.2. Forme

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

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

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

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

2.1.3. Dénomination

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI. (voir chapitre 6.9.).

2.2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif (voir chapitre 1.2.). Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs (voir chapitre 2.6.). Tous doivent être autorisés par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

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

3. MEDICAMENT-OBJET

Le médicament tel qu'on l'acquiert et qu'on l'utilise, est un objet. Cet objet a une forme et est présenté dans un conditionnement (figure 0.3.-2).

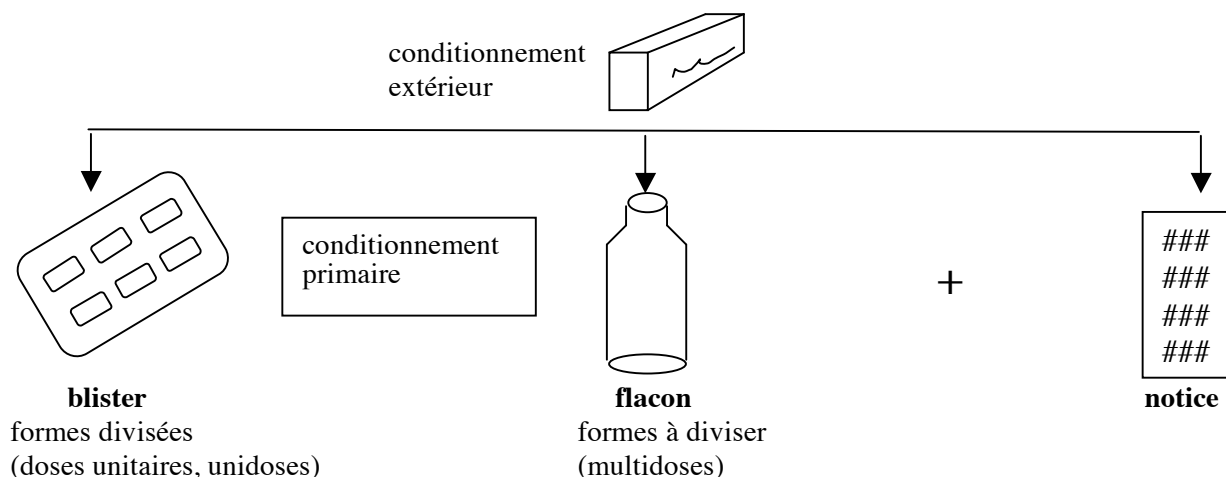


figure 0.3.-2 : spécialités pharmaceutiques - conditionnements et contenu.

Les différentes manières dont le médicament est présenté, constituent les « formes pharmaceutiques ». On distingue des formes divisées où le médicament est présenté en doses unitaires (ou unidoses) correspondant à une prise et des formes à diviser (ou multidoses) pour lesquelles le malade doit prélever à chaque fois la quantité à prendre. Elles sont en rapport direct avec les façons dont le médicament est administré. C'est pourquoi elles sont décrites avec celles-ci (voir chapitre 1.2.).

Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un conditionnement. Celui-ci est dit primaire lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), extérieur dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.).

Les conditionnements portent un certain nombre de mentions obligatoires et contiennent une notice d'utilisation. Mentions et notices sont contrôlées par l'administration.

4. CLASSIFICATIONS DES MEDICAMENTS

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées (voir chapitre 6.1.).

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmacothérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est la classification ATC, qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi. Il en sera ainsi dans ce cours.

I PARTIE

DEVENIR DES MEDICAMENTS DANS L'ORGANISME : PHARMACOCINETIQUE

Ce que l'organisme fait au médicament

CHAPITRE 1.1.

DESCRIPTION DE L'ITINERAIRE

suivi par les médicaments dans l'organisme

1. PHASES

Il existe deux grands types d'utilisation des médicaments :

1.1. Usage externe : action locale

Le médicament est déposé à la surface de l'organisme ; il y agit, puis est rejeté à l'extérieur sans y entrer. On appelle ces médicaments des « topiques ». Les cavités naturelles sont considérées comme extérieures à l'organisme, y compris l'intérieur du tube digestif.

Toutefois, une fraction de la quantité déposée peut éventuellement pénétrer dans l'organisme et y provoquer des effets sans que ceux-ci soient recherchés.

1.2. Usage interne : action générale

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

1.2.1. Phase galénique ou pharmaceutique

Libération des principes actifs à partir de la forme pharmaceutique.

Sa durée peut être négligeable comme très longue, parfois volontairement (formes retard).

1.2.2. Phase d'absorption

Période s'étendant du dépôt du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale.

Le trajet emprunté constitue la voie d'administration.

1.2.3. Phase vasculaire

Le sang (et la lymphe) véhiculent le médicament ; ils le distribuent aux différents tissus.

Ce passage est habituellement réversible, le médicament (ou ses produits de dégradation) pouvant regagner la circulation. Il peut alors se produire une redistribution entre les différents tissus.

1.2.4. Phase tissulaire

Dans les tissus, le médicament peut agir (lieux d'action), être chimiquement modifié (lieux de transformation) ou être stocké (lieux de perte).

1.2.5. Phase d'élimination

Rejet hors de l'organisme, du médicament (et de ses produits de dégradation) par différents émonctoires (les « voies d'élimination »).

1.2.6. Compartiments et barrières

A tout moment, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière ». Ces barrières ont une existence anatomique et fonctionnelle. Leur franchissement, et son importance, dépendent des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature de la barrière.

2. FRANCHISSEMENT DES BARRIERES**2.1. Diffusion passive**

Le franchissement s'effectue grâce à des solutions de continuité, les « pores », déhiscences intercellulaires surtout, ou chenaux dans l'épaisseur de la paroi cellulaire (figure 1.1.-1). Ils sont traversés par les liquides aqueux biologiques et par les substances qui y sont dissoutes (donc les médicaments hydrosolubles) à condition qu'elles ne soient pas trop volumineuses (poids moléculaire inférieur à 64 000 dans le premier cas, à 100 dans le second).

Le passage est dû soit à une pression hydrostatique exercée sur un côté de la barrière (filtration), soit à un gradient de concentration pour la substance intéressée entre les deux côtés (il est passif, dans le sens descendant du gradient, jusqu'à égalisation des concentrations).

2.2. Diffusion non ionique

Elle concerne le passage à travers des barrières lipidiques (figure 1.1.-2). Celles-ci sont constituées par (ou se comportent comme) une couche de lipides : c'est le cas des membranes cellulaires (beaucoup de barrières sont faites d'une couche cellulaire).

Pour traverser une barrière lipidique, le médicament doit être liposoluble. Les molécules hydrosolubles ne peuvent pas passer ; il en est ainsi des ions qui sont fortement hydrophiles. Au contraire, les molécules non dissociées, hydrophobes et lipophiles, passent. Le rapport entre la liposolubilité et l'hydrosolubilité est une caractéristique importante d'un médicament. Ce franchissement est passif, sous l'influence d'un gradient de concentration pour la substance intéressée entre les deux faces de la barrière, et dans le sens de ce gradient.

Le pH influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire les acides et les bases faibles. L'équilibre entre les deux formes est régi par la loi d'HENDERSON-HASSELBACH :



En cas de différence de pH entre les deux côtés de la barrière lipidique, le passage du médicament est favorisé dans le sens du milieu acide vers le milieu alcalin pour un acide faible et en sens inverse pour une base faible (figure 1.1.-3).

| Les pH dans l'organisme | |
|-------------------------|-----------|
| Plasma | 7,35 |
| Urines | 5 à 8 |
| Lait | 6,5 à 7,3 |
| Bouche | 6,2 à 7,2 |
| Estomac | 1 à 3 |
| Duodénum | 4,8 à 8,2 |
| Grêle | 7,5 à 8 |
| Côlon | 7 à 7,5 |

2.3. Diffusion facilitée

Le médicament se lie spécifiquement sur la première face de la barrière, avec une molécule appelée « transporteur » (figure 1.1.-4). Le complexe médicament - transporteur traverse la barrière et se dissocie au niveau de la seconde face. Le médicament est libéré dans le second espace et le transporteur peut être réutilisé.

C'est un mécanisme passif, n'utilisant pas d'énergie, fonctionnant dans le sens d'un gradient de concentrations jusqu'à égalisation de celles-ci.

Le transporteur est saturable. Plusieurs substances utilisant le même transporteur peuvent entrer en compétition.

2.4. Transport actif

Le médicament franchit la barrière grâce à un système spécifique comportant un ou plusieurs transporteurs (figure 1.1.-5).

C'est un mécanisme actif (il y a une dépense d'énergie, fournie habituellement par l'ATP), saturable, sensible aux inhibiteurs métaboliques. Il peut fonctionner contre un gradient de concentration.

Les processus, passif ou actif, faisant appel à un transporteur, expliquent que certaines substances hydrosolubles et/ou trop volumineuses puissent franchir les membranes et barrières cellulaires.

2.5. Pinocytose

Phénomène cellulaire analogue à la phagocytose, la pinocytose concerne des flaques liquidiennes qui sont englobées par une invagination de la membrane, puis forment une vacuole, finalement digérée en libérant son contenu dans le cytoplasme (figure 1.1.-6). L'importance de ce mécanisme est faible pour les médicaments. Il concerne des molécules de poids moléculaire élevé.

Un médicament n'est utilisable que s'il peut, *in vivo*, atteindre l'organe cible sur lequel il agit.

Il est donc capital de connaître les barrières qu'il sera amené à rencontrer dans l'organisme et de savoir s'il pourra les franchir.

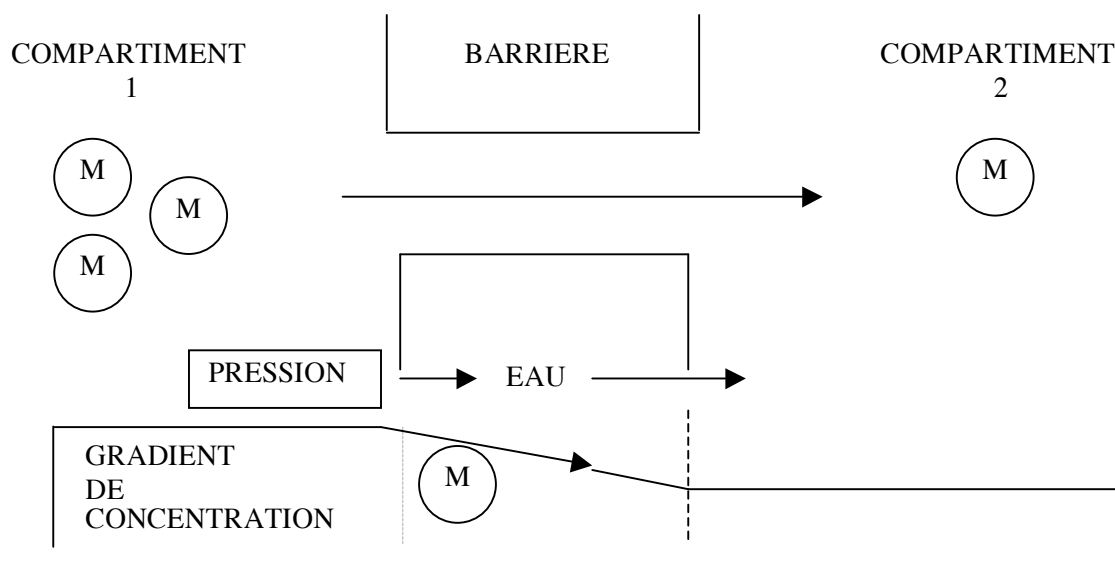


figure 1.1.-1 : diffusion passive - M médicament.

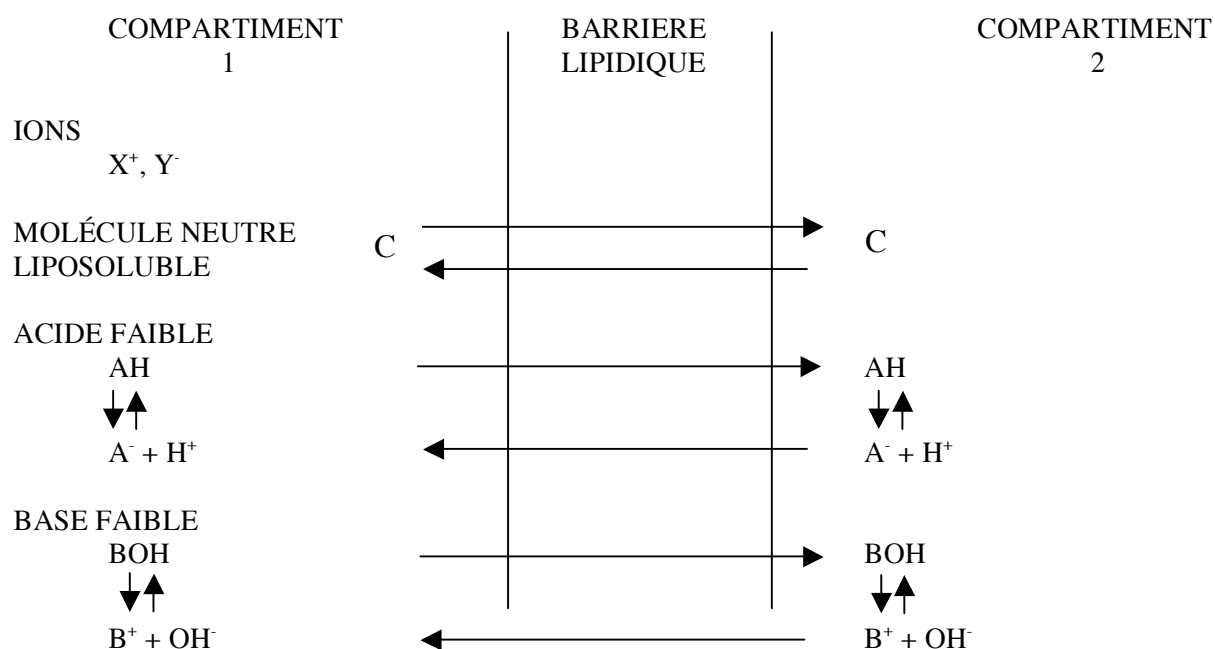


figure 1.1.-2 : barrière lipidique et diffusion non ionique.

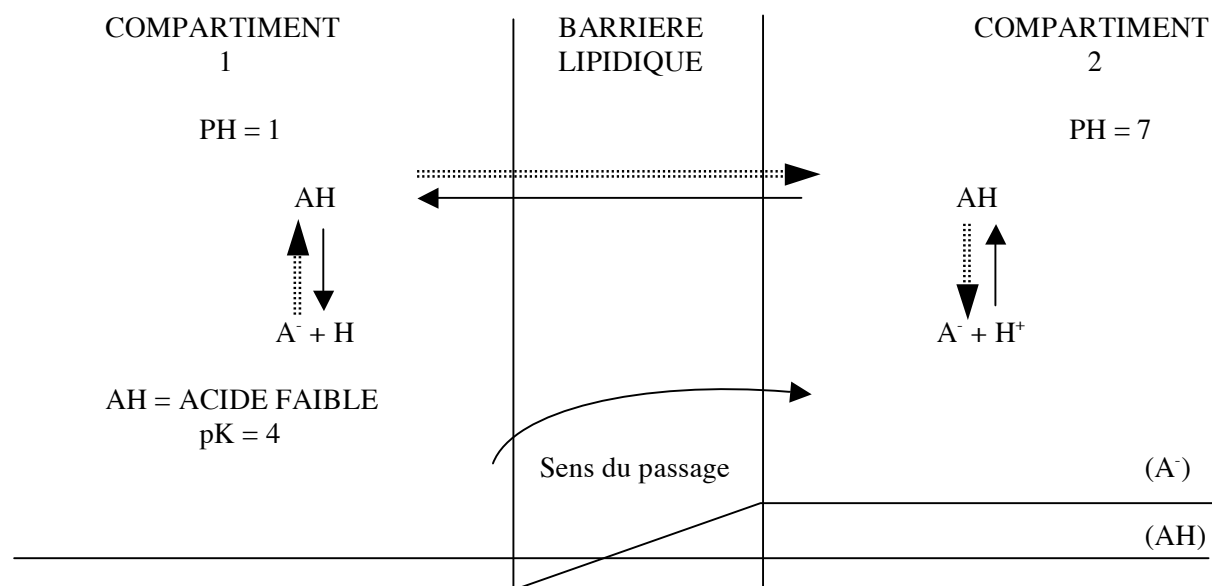


figure 1.1.-3 : diffusion non ionique, influence du pH (exemple) - cas d'un acide faible : le passage se fait du compartiment acide vers le compartiment neutre ; il n'intéresse que la fraction non ionisée dont la concentration à l'équilibre est identique dans les deux compartiments.

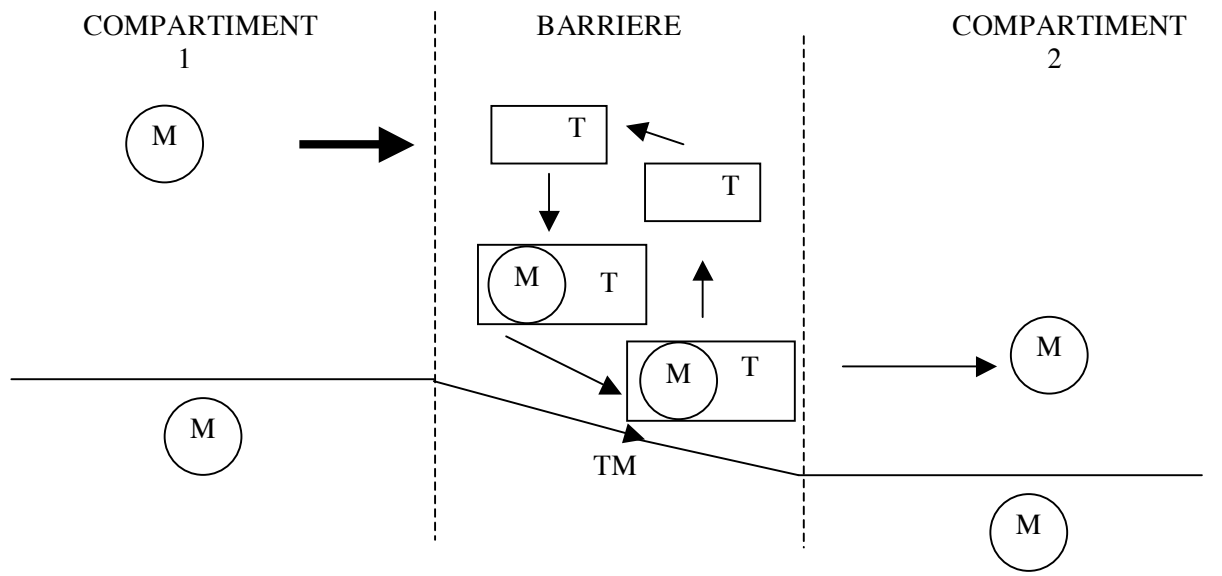


figure 1.1.-4 : diffusion facilitée - M médicament, T transporteur ; le passage est passif, suivant le gradient de concentration, jusqu'à égalisation des concentrations à l'équilibre.

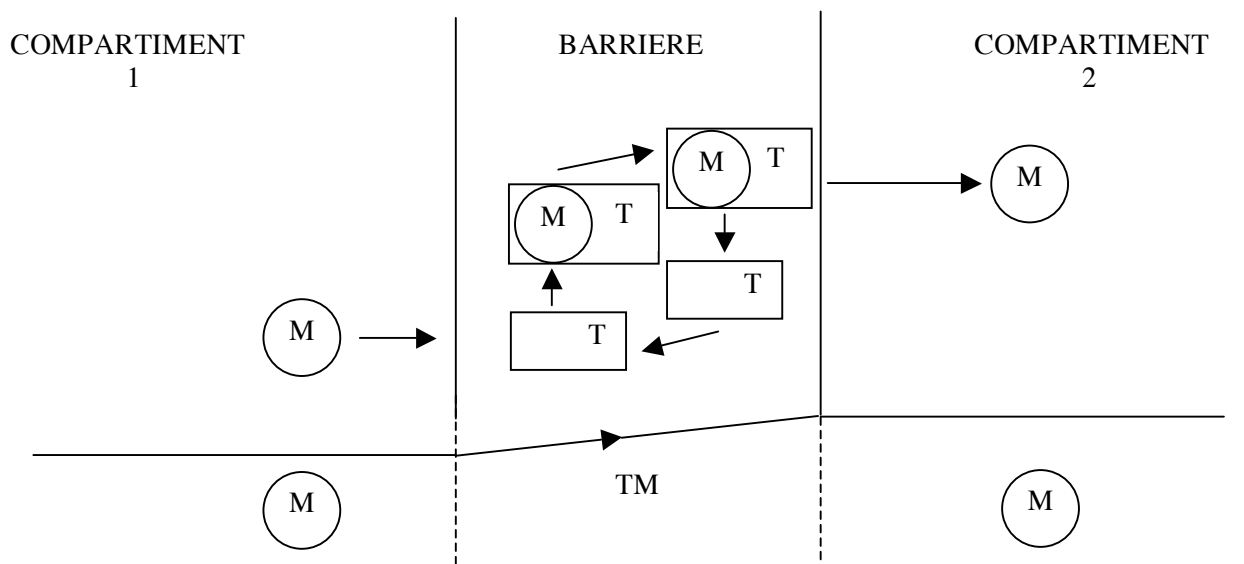


figure 1.1.-5 : transport actif - M médicament, T transporteur ; le passage est actif, peut se faire contre un gradient de concentration et aboutir au maintien d'un déséquilibre de concentrations entre les compartiments.

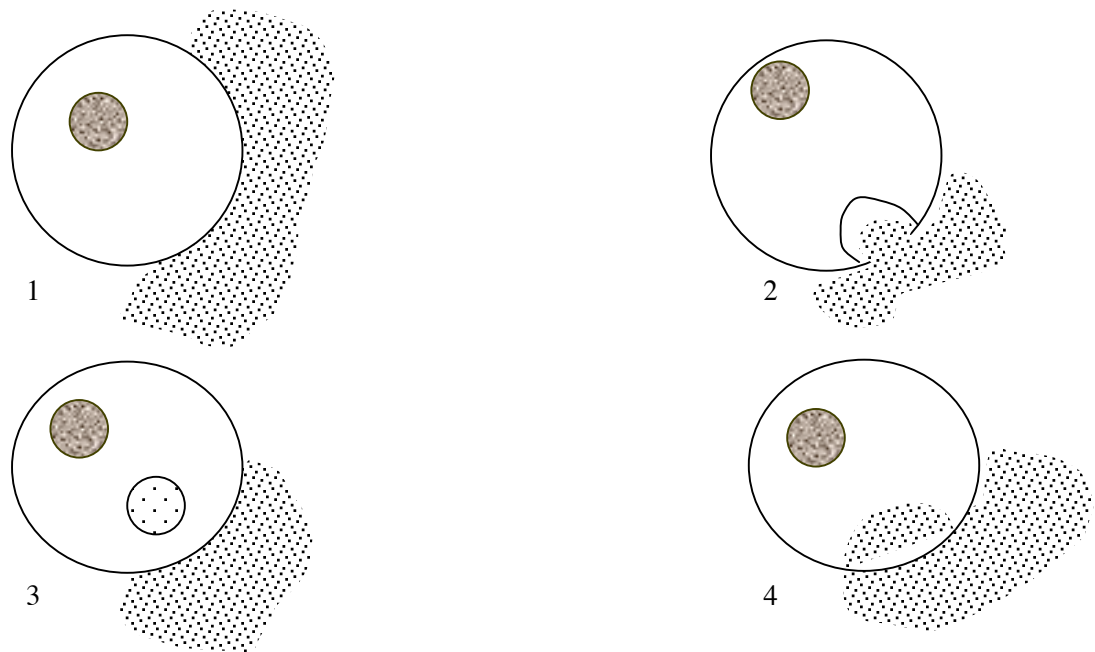


figure 1.1.-6 : pinocytose.

CHAPITRE 1.2.

PHASE GALENIQUE ET PHASE D'ABSORPTION

L'administration des médicaments

1. PHASE D'ABSORPTION

Lorsqu'on recherche une action locale, le médicament est déposé à la surface de l'organisme et agit *in situ*. Cependant, une fraction du produit peut pénétrer dans l'organisme et ce passage peut causer des effets indésirables.

Utiliser une voie locale ne garantit pas l'absence totale d'absorption et partant de risque d'accident.

Dans le cas général, on recherche un effet à distance du point d'administration (action générale). Le médicament pénètre donc dans l'organisme. L'administration est terminée lorsqu'il a gagné le torrent circulatoire. Plusieurs cas sont possibles (figure 1.2.-1) :

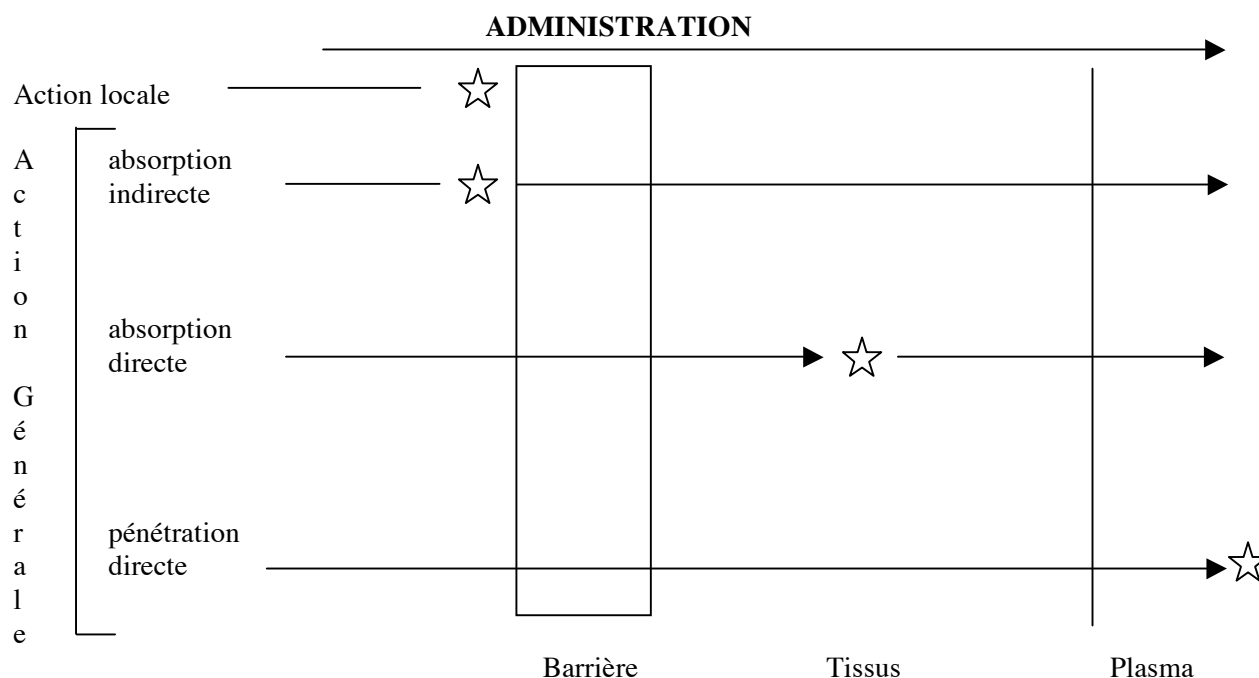


figure 1.2.-1 : types d'administration - ☆ représente le lieu de dépôt du médicament.

1.1. Absorption

Processus par lequel une substance déposée à la surface ou à l'intérieur d'un tissu parvient aux vaisseaux :

- l'absorption est directe ou immédiate lorsque le médicament est introduit dans un milieu qui l'accepte passivement (tissu sous-cutané, muscles),
- l'absorption est indirecte ou médiate lorsque ce passage nécessite le franchissement d'une barrière sélective ; il y a résorption (peau, muqueuse, séreuse).

La vitesse et la durée de l'absorption dépendent de :

- l'état physique du médicament et de la libération du principe actif : cette mise à disposition constitue la « phase galénique ». L'ordre décroissant de vitesse de passage est : solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides
- la concentration : plus elle est forte et plus le passage est rapide
- la circulation : plus le tissu est vascularisé et plus le passage est rapide (muscle). Les tissus peu vascularisés retiennent les médicaments (graisse). La vasodilatation et la vasoconstriction accélèrent ou ralentissent l'absorption ; on peut les provoquer dans ce but
- la surface : plus la surface d'absorption est grande, plus le passage est rapide et important.

1.2. Pénétration directe

Processus par lequel une substance est déposée à l'intérieur même des vaisseaux.

2. PHASE GALENIQUE

On appelle ainsi la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Lorsqu'elle s'accompagne de la destruction de celle-ci, on parle de « délitement ». En général, cette libération prend place au lieu de l'administration, avant l'absorption éventuelle. Il arrive toutefois qu'elle se produise après celle-ci.

La vitesse de la libération du principe actif conditionne la vitesse de mise à la disposition de l'organisme du principe actif (autrement dit : de son apparition dans le plasma) ; de même la durée de cette libération conditionne la durée de présence dans l'organisme.

La phase galénique conditionne la vitesse et la durée d'action du médicament.

Cela revient donc à un problème de technologie, c'est le domaine par excellence de la pharmacie galénique. Il donne lieu à de nombreuses recherches car son importance économique est grande. Les procédés sont protégés par des brevets. Le succès d'une spécialité peut être dû simplement à sa galénique améliorant l'efficacité ou simplement le confort des malades (en diminuant le nombre de prises, par exemple).

La phase galénique peut être inexistante ou réduite à sa plus simple expression si le principe actif est libre. C'est le cas des solutions aqueuses, des poudres, de la voie intraveineuse, etc.

Dans tous les autres cas elle est plus ou moins longue. Lorsqu'on cherche à l'allonger volontairement, on parle de « formes-retard ». Celles-ci peuvent être à libération retardée,

lorsque le début de la libération du produit est ralenti sans que sa durée soit allongée, ou à libération prolongée lorsque celle-ci est allongée.

A l'inverse, on peut chercher à améliorer l'absorption et à la rendre plus rapide. On joue sur les excipients et si le corps n'est pas hydrosoluble, sur l'état de la matière. On réalise des poudres très finement divisées (poudres micronisées) ou des formes pré-délimitées (microcapsules dans une gélule).

Enfin, on peut administrer non le principe actif, mais un précurseur qui le libèrera dans l'organisme :

- soit pour obtenir un effet retard, la libération étant progressive au point d'administration (muscle), par exemple par hydrolyse d'un ester
- soit au contraire, pour obtenir une absorption plus rapide et surtout plus complète (*per os*) lorsque le principe actif est détruit partiellement lors de celle-ci.

3. VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS

3.1. Voies avec absorption médiate ou indirecte

3.1.1. *Peau* Voies sus-épidermiques

Le médicament est déposé à la surface de la peau, sur l'épiderme. La diffusion obéit à un mécanisme passif dû au gradient de concentration causé par le dépôt en surface du médicament. C'est un phénomène complexe.

L'obstacle principal est la couche cornée de l'épiderme (la peau privée du *stratum corneum* devient très perméable). C'est un réseau de cellules mortes, kératinisées, qui retiennent l'eau ; les espaces intercellulaires sont remplis d'un ciment lipidique compact. Les substances liposolubles s'accumulent ainsi dans la couche cornée, jusqu'au contact avec les assises sous-jacentes. Si elles sont purement liposolubles, elles n'iront pas plus loin. Si elles ont un certain degré d'hydrosolubilité, elles pourront migrer à travers les couches profondes de l'épiderme où les espaces intercellulaires sont importants, puis à travers la substance fondamentale du derme, jusqu'aux capillaires. Les substances purement hydrosolubles sont arrêtées par la couche cornée.

Accessoirement, la pénétration des médicaments est possible à travers le sébum des follicules pileux à la base desquels une simple couche germinative reste à traverser pour atteindre le derme. Cette voie est plus rapide, moins sélective mais, chez l'homme, moins étendue que celle de l'épiderme.

La perméabilité de la peau est sujette à de grandes variations en fonction de l'âge, de l'ethnie, de la localisation, de l'hydratation, etc. L'épaisseur de la couche cornée explique l'ordre suivant de perméabilité décroissante : paumes et plantes, scrotum, arrière de l'oreille, aisselles, cuir chevelu, bras, jambes, poitrine.

La profondeur et la rapidité de la pénétration d'un médicament à travers la peau peuvent être accélérées par divers procédés :

- les actions mécaniques, frictions, massages qui facilitent l'infiltration du principe actif entre les cellules et provoquent une vasodilatation
- les excipients qui entraînent le principe actif, puis le libèrent plus ou moins profondément ; leur rôle est capital en dermatologie

- les dispositifs occlusifs qui augmentent l'hydratation de la peau, peuvent faciliter considérablement l'absorption des substances hydrosolubles
- le courant électrique qui peut entraîner des ions à travers le sébum des annexes cutanées et accélérer leur pénétration ; ce procédé est peu précis et peu usité.

Enfin les lésions cutanées préexistantes ou créées par une substance mettent à nu le derme ou les tissus sous-jacents et permettent une absorption massive.

L'absorption cutanée peut être accrue dans certaines circonstances :
plaies, excoriations, pansements occlusifs, etc.

On recherche habituellement une action locale sur une lésion dermatologique ; le produit actif devra selon les cas pénétrer plus ou moins profondément à l'intérieur de l'épiderme. Parfois, le médicament peut traverser celui-ci et atteindre le derme ; à ce niveau, il est susceptible de traverser la paroi des capillaires. Il est donc possible d'introduire ainsi des médicaments dans l'organisme en vue d'une action générale ; ce procédé est en général lent et peu précis. Toutefois cette propriété est mise à profit lorsqu'on veut réaliser une imprégnation continue et prolongée de l'organisme (« patches »).

Le passage transcutané de certains gaz (acide cyanhydrique, insecticides) ou même de préparations dermatologiques médicamenteuses (hormones, stéroïdes) peut être à l'origine d'accidents.

3.1.1.1. Voie épidermique

Elle consiste à introduire mécaniquement une substance dans l'épiderme ; elle est utilisée en allergologie.

3.1.1.2. Voie sous-épidermique

Le médicament est déposé à la surface du derme ; l'épiderme doit être préalablement ouvert par scarification au moyen d'un vaccinostyle. Cette voie est utilisée pour les tests allergologiques et le fût pour les vaccinations.

3.1.1.3. Voie intradermique

C'est un procédé consistant à introduire dans l'intérieur du derme de faibles quantités (1/10 ml) de substances au moyen d'un matériel approprié. Il est également utilisé en allergologie pour les tests de sensibilisation et pour les désensibilisations.

3.1.2. Muqueuses

Les muqueuses résorbent très vite et très bien un grand nombre de médicaments.

3.1.2.1. Muqueuses gastro-intestinales

La voie orale (*per os*) consiste à avaler le médicament qui sera ensuite absorbé (action générale) ou non (action locale) par les muqueuses digestives. C'est un procédé extrêmement utilisé car pratique et confortable pour le malade.

Les substances administrées par cette voie ne doivent pas pouvoir être attaquées et inactivées par les sucs digestifs ; dans le cas contraire, une autre voie d'administration sera utilisée. La vacuité du tube digestif accélère en général l'absorption digestive des médicaments. Mais les substances irritantes pour la muqueuse devront être données pendant les repas.

A. Muqueuse gastrique

- action locale : substances qui couvrent la muqueuse sans être absorbées (pansements)
- action générale : substances absorbées par la muqueuse gastrique. Celle-ci se conduit comme une barrière lipidique. Etant donné le pH fortement acide du milieu gastrique, les acides faibles seront absorbés, mais non les bases, les ions, les acides forts ; l'alcalinisation médicamenteuse du contenu gastrique favorise le passage de bases faibles, tels les alcaloïdes. L'absorption est cependant entravée par la faible vascularisation de la muqueuse et la courte durée du séjour des substances dans l'estomac.

B. Muqueuse de l'intestin grêle

- action locale : substances qui ne sont pas absorbées par la muqueuse ; elles agissent soit sur celle-ci, soit sur le contenu intestinal
- action générale : la muqueuse intestinale est une voie capitale d'administration des médicaments. La surface d'échange est en effet considérable : 5 mètres de longueur avec 200 à 250 cm² par cm, soit 11 m².

Les médicaments peuvent la traverser par trois mécanismes :

- la muqueuse intestinale se conduit comme une barrière lipidique ; le pH à sa surface est différent de celui du contenu intestinal et égal à 5,3. Les médicaments liposolubles dont le pK est compris entre 3 et 8 (acides et bases faibles) traversent la barrière, à la différence des corps hydrosolubles ou ionisés
- accessoirement, certains ions (ex. : ammoniums quaternaires) peuvent franchir la muqueuse intestinale grâce à une diffusion facilitée ; mais ce processus est lent et partiel
- enfin, quelques rares médicaments sont absorbés par transport actif ; il s'agit surtout de molécules voisines de substances physiologiques qui bénéficient de mécanismes de ce type.

A l'inverse, les cellules intestinales peuvent constituer un barrage actif à la pénétration dans l'organisme de certains médicaments bien qu'ils aient franchi la membrane cellulaire. Deux mécanismes sont concernés :

- les cellules intestinales peuvent transformer (métaboliser) en général partiellement, certains médicaments. Elles disposent pour cela d'enzymes microsomiales, comme le cytochrome CYP3A4 (voir chapitre 1.4.)
- le système de la P-glycoprotéine (voir chapitre 6.8.) constitue un mécanisme de transport actif capable de rejeter dans la lumière intestinale soit le principe actif lui-même, soit ses produits de dégradation. Ceci explique la faible biodisponibilité de certaines substances lipophiles.

Après avoir traversé la muqueuse intestinale, les médicaments peuvent suivre deux chemins :

- principalement, le système porte qui les conduit au foie ; à ce niveau, ils peuvent être transformés ou rejetés dans la bile (cf. chapitre 1.4.). Si ces phénomènes cumulés aux niveaux intestinal et hépatique sont intenses, la substance est inactive par voie orale
- accessoirement, les vaisseaux lymphatiques ; ce passage est rarement important.

C. Muqueuse du gros intestin

Elle peut être atteinte par voie haute (voie orale) ou surtout par voie basse (voie rectale) :

- action locale : utilisée en cas d'affections rectales ou anales voire coliques
- action générale : la muqueuse du gros intestin se conduit comme celle du grêle.

L'utilisation de la voie rectale peut présenter certains avantages :

- administration de substances de goût ou d'odeur désagréables
- possibilité d'emploi de substances détruites par les sucs digestifs
- court-circuitage partiel du barrage hépatique : les veines hémorroïdales inférieures sont en effet tributaires de la veine cave inférieure ; cependant, les médicaments remontent dans l'ampoule rectale et gagnent les zones drainées par les veines hémorroïdales supérieures vers la veine porte.

Notons enfin que la muqueuse colique est facilement irritée par les médicaments.

3.1.2.2. Muqueuse buccale

Le médicament est déposé dans la cavité buccale :

- action locale : après action sur les lésions de la muqueuse, il est soit avalé, soit rejeté à l'extérieur
- action générale : il est résorbé par la muqueuse, en particulier sous la langue d'où le nom de voie sublinguale. La muqueuse se conduit comme une barrière lipidique. Le pH du milieu ambiant, la salive, est de 6. L'absorption est très rapide vers les gros vaisseaux (veine jugulaire). Elle est parfois utilisée pour les urgences (TNT). Cette voie a l'avantage d'éviter les sucs digestifs et le barrage hépatique.

3.1.2.3. Muqueuses de la sphère O. R. L. (nez, pharynx, oreilles)

- action locale : elle est le plus souvent recherchée à ce niveau
- action générale : après résorption, la voie nasale est dans certains cas utilisée pour éviter les sucs digestifs, mais aussi par les toxicomanes.

3.1.2.4. Muqueuses respiratoires (larynx, trachée, bronches, alvéoles)

- action locale : médicaments à l'état gazeux ou entraînés par des gaz
- action générale : la résorption faible au niveau des bronches est forte au niveau de la trachée et surtout de la mince muqueuse alvéolaire dont la surface est très grande.

Un gaz doit toujours être administré en même temps que de l'oxygène (ou de l'air) afin d'éviter l'anoxie.

Le passage dans le sang, à travers la membrane alvéolaire supposée normale, dépend essentiellement de deux facteurs : la solubilité du gaz dans le sang et sa pression partielle dans le mélange inhalé. C'est un mécanisme passif où la membrane alvéolaire ne joue aucun rôle. Plus la solubilité des gaz dans le sang est grande et plus la quantité de médicament qui pénètre dans l'organisme est importante. Elle se traduit par un coefficient de partage phase gazeuse/phase liquide (sang) caractéristique de la substance. Il varie beaucoup avec les différents gaz. Il conditionne la répartition à l'équilibre des concentrations de part et d'autre de la membrane alvéolaire.

La pression partielle exprime la concentration du gaz dans le premier compartiment, celui de l'intérieur de l'alvéole ; au départ, le sang étant dépourvu de médicament, elle entraîne le passage à travers la paroi alvéolaire jusqu'à ce que l'équilibre, fonction de la solubilité dans le

sang, s'établit. Par la suite, il suffit de l'augmenter pour rompre cet équilibre et permettre à une quantité de gaz supplémentaire de pénétrer dans l'organisme.

3.1.2.5. Conjonctive

On ne recherche ici qu'une action locale en surface ou locorégionale (action sur la musculature de l'oeil, de la pupille, ...).

De graves accidents sont cependant possibles, car :

- par le canal lacrymal, les médicaments peuvent gagner le tube digestif et y être absorbés
- la conjonctive elle-même est capable de résorber rapidement et massivement certaines substances.

3.1.2.6. Muqueuses génito-urinaires

On ne recherche qu'une action locale. L'absorption est inégale : forte au niveau de l'urètre, faible pour le vagin, nulle dans la vessie ; mais en cas de lésions ou d'inflammation, la perméabilité peut être considérablement accrue et des accidents généraux peuvent survenir.

3.1.3. Séreuses (plèvre, péritoine, synovies)

En thérapeutique humaine, on y recherche uniquement une action locale après administration *in situ*. Cependant, les substances ainsi introduites sont résorbées par la séreuse plus ou moins vite (par ordre de vitesses croissantes : gaz, colloïdes, suspensions, solutions). Les médicaments peuvent alors avoir une action générale : il faudra en tenir compte dans le calcul des doses et la fréquence d'injection.

3.2. Voies avec absorption immédiate ou directe

On appelle « voie parentérale » l'ensemble des voies d'administration qui s'accompagnent d'une effraction de la paroi ; en pratique, les voies sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse.

La nécessité absolue d'une stérilité parfaite du matériel fait que l'on n'utilise que du matériel à usage unique.

3.2.1. Voie sous-cutanée

Elle consiste à injecter le médicament au sein de la substance fondamentale du tissu conjonctif lâche situé sous la peau. Elle demande une effraction de la peau par un matériel spécial à usage unique (seringue et aiguille). Médicament et instruments doivent être rigoureusement stériles.

Le médicament est le plus souvent sous forme de solution aqueuse qui diffuse passivement autour du point de dépôt, puis traverse aisément les parois capillaires. On utilise parfois des solutions huileuses (substances insolubles dans l'eau). Le produit actif diffuse habituellement comme dans le cas précédent ; par contre, l'absorption d'un corps gras se fait par pinocytose, elle est toujours lente.

La vitesse d'absorption peut être augmentée :

- par vasodilatation chimique (vasodilatateurs) ou mécanique (friction)
- en diminuant la viscosité de la substance fondamentale qui s'oppose à la diffusion du médicament. On utilise une enzyme, la hyaluronidase, qui dépolymérise l'acide hyaluronique. On peut ainsi administrer des quantités relativement importantes de liquide

(quelques centaines de millilitres en perfusions isotoniques : le procédé est utilisé chez le nourrisson).

A l'opposé, on peut chercher à diminuer la vitesse de résorption pour avoir une action prolongée ; on utilise pour cela :

- soit des vasoconstricteurs (adrénaline, phényléphrine...)
- soit des préparations spéciales, les « formes retard », qui diffusent lentement.

Inconvénients et dangers :

- l'infection, les abcès (faute d'asepsie)
- l'injection intra-vasculaire qui selon la nature du produit peut entraîner de graves accidents locaux ou généraux, voire la mort ; il faut toujours s'assurer en aspirant légèrement avant d'injecter qu'il ne vient pas de sang
- l'anoxie suraiguë des tissus, source d'escarres ou de développement de germes anaérobies (gangrène, tétanos) due à l'emploi de vasoconstricteurs puissants et à effet prolongé.

3.2.2. Voie intramusculaire

L'injection se fait au sein de la masse musculaire de la fesse, plus rarement du deltoïde (vaccins). Elle demande également une rigoureuse stérilité du matériel (à usage unique) et des produits. Les produits sont sous forme de solution ou de suspension dans l'eau ou l'huile. Ils ne doivent pas être nécrosants pour le muscle ni se fixer sur celui-ci. On ne peut injecter que de faibles quantités.

L'absorption par diffusion passive est rapide en raison de la forte vascularisation. Elle peut être ralentie par l'utilisation de « formes retard » (suspensions de micro-cristaux, solutions huileuses, etc.).

Inconvénients et dangers :

- l'infection
- l'injection intra-vasculaire (il faut toujours s'assurer en aspirant légèrement avant d'injecter qu'il ne vient pas de sang)
- la piqûre d'un nerf (douleur) ou l'injection intra-nerveuse (risque de paralysie)

A la fesse, le danger c'est le sciatique !

- l'hématome : en particulier, les affections hémorragiques et l'utilisation des anticoagulants sont des contre-indications formelles aux injections intramusculaires : il pourrait s'ensuivre des hématomes dramatiques de plusieurs litres !

IM + anticoagulants = hématome = catastrophe

3.3. Voies avec pénétration directe

Elles court-circuitent toute la longue phase de l'absorption.

3.3.1. Voie intraveineuse

Le médicament est injecté grâce à un matériel spécial à usage unique (aiguille et seringue) directement dans une veine ; celle-ci peut être dénudée en vue de la mise en place d'un cathéter permettant des administrations continues et prolongées de quantités importantes (perfusions). Un grand nombre de veines peuvent être utilisées (pli du coude, fémorale, sous-clavière, saphène).

On utilise des solutions aqueuses, isotoniques ou parfois hypertoniques, très exceptionnellement de l'alcool dilué.

Avantages :

- rapidité : le médicament n'a pas à être absorbé, il est immédiatement répandu dans l'organisme : c'est la voie de l'urgence
- exactitude : on est sûr que la quantité administrée est bien parvenue dans le sang, sans perte ni destruction lors de l'absorption
- faible sensibilité de l'intima qui tolère sans douleur ni réaction bien des médicaments
- contrôle : l'administration peut être instantanément arrêtée ; elle peut être accélérée ou ralentie à volonté, surtout en cas de perfusion.

Dangers :

- l'infection est un danger majeur, car l'embolisation de germes microbiens peut être la source de septicémies ou de greffes infectieuses à distance ; les cathéters en plastique, difficilement stérilisables, sont assez fréquemment la source de septicopyohémies à champignons ou à pyocyaniques qui ne cèdent qu'après leur ablation. L'asepsie doit être draconienne
- l'embol gazeux est redoutable s'il est massif
- certaines présentations de médicament sont formellement proscrites par voie intraveineuse : les solutions huileuses, sources d'embolies graisseuses, les suspensions, sources d'embolies mécaniques ; les formes retard, qui appartiennent à ces catégories, ne doivent jamais être ainsi utilisées
- le « speck-schock » : après injection rapide, un « index » (*bolus*) médicamenteux se déplace dans le torrent circulatoire avant de s'y diluer. Dans ces conditions, les produits cardiotoxiques, arrivant en forte concentration au niveau du myocarde, sont très dangereux ; les injections intraveineuses seront toujours lentes (retenez : 1 ml par minute, montre en main !)
- les hématomes, surtout si les vaisseaux sont fragiles, si le malade coagule mal... : il faut toujours comprimer longuement après l'injection
- l'injection sous-cutanée (avec nécrose s'il s'agit de vasoconstricteur puissant) ou intra-artérielle (parfois catastrophique, entraînant la nécrose massive des tissus en aval) : toujours s'assurer de la couleur du sang qui vient dans la seringue (au pli du coude, à la fémorale, il est facile de piquer l'artère !)
- l'anévrisme artério-veineux si l'aiguille embroche les deux vaisseaux (pli du coude)
- thrombose veineuse ou périphlébite dues aux produits irritants ; elles diminuent le « capital veineux » qui doit être ménagé
- hémolyse due à des solutions hypotoniques ou à des produits hémolysants
- les perfusions exposent à une surcharge vasculaire pouvant entraîner une défaillance cardiaque (œdème aigu du poumon) et à une réaction fébrile. Celle-ci est due à la présence de pyrogènes, substances provenant de la lyse de bactéries contenues dans le liquide ayant servi à la préparation (leur absence est contrôlée et cet accident est devenu rare).

En IV, le danger c'est l'artère !

En IV, il faut savoir prendre son temps !

3.3.2. Voie intra-artérielle

L'injection (ou la perfusion) dans une artère a pour intérêt d'atteindre sélectivement le tissu visé en évitant la dilution dans la circulation générale. Une partie du médicament y reste fixée, seule une fraction gagne le retour veineux ; ceci permet l'utilisation de doses toxiques par une autre voie. Le procédé est surtout utilisé en radiologie vasculaire et en cancérologie.

Ces injections peuvent provoquer un hématome, une compression prolongée du vaisseau est indispensable ; elles sont contre-indiquées en cas de traitement anticoagulant ou de maladie hémorragipare.

3.3.3. Voie intracardiaque

Son utilisation est exceptionnelle (syncope, choc anaphylactique). On utilise la montée de sondes ou la ponction directe.

3.3.4. Voie intralymphatique

Elle demande le repérage des lymphatiques par injection de colorant dans le tissu sous-cutané puis la dénudation. On l'utilise en radiographie, très exceptionnellement en thérapeutique (anti-cancéreux).

3.4. Autres voies

3.4.1. Voie intra-osseuse

Les perfusions dans la cavité osseuse ont pu être utilisées chez le nourrisson (tibia).

3.4.2. Voie intrarachidienne

Elle consiste à injecter le produit directement dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire. Elle permet ainsi de traiter les affections méningées ; elle est également utilisée en anesthésiologie et en radiologie.

Ces injections peuvent être à l'origine de graves accidents neurologiques ; les préparations utilisées doivent être des solutions aqueuses et neutres de médicaments non neurotoxiques. Il ne faut utiliser par cette voie que les présentations pour lesquelles elle est explicitement autorisée.

4. BIODISPONIBILITE

On administre une certaine quantité de médicament. Sauf en cas de pénétration directe, on n'est pas assuré qu'elle atteindra intégralement le torrent circulatoire.

En effet :

- une partie peut être « perdue en route », éliminée sans être absorbée
- une partie peut être transformée en produit inactif au niveau d'une barrière ou du foie.

On appelle biodisponibilité
le rapport entre la quantité de médicament qui atteint le plasma et la quantité administrée.

Elle est exprimée en pourcentage. Elle est donc égale ou inférieure à 100 %.

La biodisponibilité est relative à une présentation, c'est-à-dire à un principe actif, sous une forme pharmaceutique, d'un fabricant donné ; elle dépend de :

- la substance elle-même
- l'anatomie, c'est-à-dire de la voie d'administration (cf. voies orale ou rectale...)
- la forme galénique et du processus de fabrication (très important en pratique)
- facteurs physiologiques (âge, alimentation...)
- facteurs pathologiques (insuffisances hépatiques...).

La biodisponibilité se détermine en comparant la quantité de médicament atteignant le plasma par deux voies différentes, l'une la voie concernée, l'autre à absorption complète (voie intraveineuse).

| Exemple de biodisponibilité : la voie orale | |
|--|--|
| Intestin | <ul style="list-style-type: none"> perle par rejet dans les selles sans absorption transformation au niveau de la paroi intestinale rejet par la cellule endothéliale |
| Foie (effet de 1 ^{er} passage) | <ul style="list-style-type: none"> élimination par la bile (cycle entéro-hépatique) transformation dans le foie (barrage hépatique) |

5. FORMES PHARMACEUTIQUES

On appelle « formes pharmaceutiques » ou « formes galéniques », les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes (les définitions exactes des termes employés et des précisions utiles, figurent dans le lexique).

5.1. Formes pharmaceutiques pour voies cutanées

On distingue schématiquement quatre grands types de formes dermatologiques, à partir desquelles les industriels et les spécialistes raffinent pour obtenir une meilleure pénétration ou une meilleure tolérance.

- les poudres dermatologiques sont appliquées directement à l'aide d'un tampon de coton ou mieux d'un flacon pulvérisateur multidose. L'effet est superficiel et l'adhérence mauvaise. Les muqueuses et les plaies sont facilement irritées par des poudres non résorbables
- les solutions sont appliquées grâce à un tampon de coton ou grâce à un conditionnement pressurisé (spray). Les solutions aqueuses glissent sur l'épiderme mais sont bien tolérées par les muqueuses. Les solvants volatiles, alcool surtout, éther ou acétone parfois, déposent le produit en s'évaporant, mais dessèchent les muqueuses et les plaies à vif
- les pommades sont des préparations molles contenant en proportions variables, des poudres actives ou non, des corps gras naturels ou synthétiques et de l'eau. Le choix des ingrédients et de leurs proportions conditionne l'adhésivité de la préparation et son pouvoir pénétrant. C'est ainsi que l'on distingue des pommades proprement dites (maximum de 20 % de poudres), des pâtes, grasses ou à l'eau (plus consistantes car plus riches en poudres), des crèmes (plus molles car riches en eau) et des gels fluides et pénétrants
- les dispositifs ou systèmes transdermiques (« patches »), sortes de pansements adhésifs collés sur la peau, contiennent un principe actif imprégnant une membrane absorbante au contact de l'épiderme ou séparé de celui-ci par une membrane dialysante. Le principe actif diffuse à travers la peau et a une action générale. Les avantages sont d'éviter l'effet de premier passage hépatique et en raison de la lenteur du passage, d'entraîner une imprégnation prolongée de l'organisme
- il existe bien d'autres formes à visée cutanée, mais elles sont actuellement beaucoup moins utilisées, comme les cérats, les onguents, les colles, les vernis, les glycérolés, les emplâtres, les liniments, les lotions, les cataplasmes ou les sinapismes.

5.2. Formes pharmaceutiques pour voie orale

L'extrême commodité de la voie orale en fait la voie habituelle d'administration des médicaments. Cependant, c'est une voie relativement lente, dont la biodisponibilité peut être faible et variable selon les individus, et dont la tolérance digestive n'est pas toujours bonne.

5.2.1. Formes solides

Les formes solides doivent obligatoirement être administrées en position assise ou debout et à l'aide d'un grand verre d'eau, sous peine de risque de blocage dans le bas oesophage, d'ulcération et de perforation.

- les gélules sont actuellement la forme la plus courante. Elles sont faites de deux cylindres de gélatine opacifiée et colorée, fermés à leur extrémité par une calotte sphérique, emboîtés hermétiquement. Elles permettent l'administration de doses unitaires de poudres (du centigramme au gramme), parfois de granulés, de microcapsules, voire de liquides. Elles doivent être avalées entières et sont détruites par le suc gastrique
- les comprimés, habituellement de forme cylindrique et aplatie, parfois de baguette ou de bâtonnet, sont obtenus par agglomération sous pression de poudres, principes actifs et excipients. On administre ainsi des doses unitaires allant du centigramme au gramme. Ils peuvent être sécables ou multisécables. On peut les enrober de sucre (comprimés dragéifiés ou dragées). Ils se délitent dans l'estomac, sauf s'ils sont protégés par un enrobage résistant au suc gastrique (comprimés gastrorésistants ou pelliculés ou à délitement entérique) ;

toutefois le délitement peut être variable avec les individus et le temps. Les comprimés effervescents plongés dans l'eau se désagrègent avec un dégagement gazeux

- les sachets sont des petits sacs, hermétiquement clos, en aluminium ou en plastique, contenant une dose unitaire de poudre, de 100 mg à quelques grammes, que l'on disperse ou dissout dans un verre d'eau
- les granulés se présentent sous forme de grains résultant du mélange de poudres et de sirops desséchés, en vrac ou en sachets ; ils servent à fabriquer une solution buvable
- les formes retard, qui permettent d'étaler dans le temps la libération et l'action du principe actif, résultent de nombreux procédés souvent brevetés.

Schématiquement, on distingue des formes :

- à libération progressive par échange ionique à travers une matrice en résine, par dialyse au travers d'une membrane, par effet osmotique, etc.
 - à délitement fractionné, comprimés multicouches, granules différentes dans la même gélule, etc.
- il existe beaucoup d'autres formes solides pour la voie orale, mais elles sont actuellement peu ou pas utilisées, comme les pilules, les cachets, les granules, les bols, les pâtes sucrées, les capsules ou perles (contenant un liquide), etc.

5.2.2. Formes liquides

Les formes liquides sont d'une utilisation aisée et particulièrement utiles chez le nourrisson et l'enfant. Pour une question d'acceptabilité, elles sont le plus souvent édulcorées.

On distingue d'une part celles qui sont délivrées préparées à l'avance et celles qui sont préparées au moment de l'emploi, d'autre part celles qui sont délivrées en doses unitaires (formes divisées) et celles qui le sont en récipients multidoses (formes à diviser, en gouttes ou cuillères).

- les solutions, suspensions et émulsions, sont aqueuses, à quelques exceptions près (huiles voire alcool) ; elles sont souvent à préparer par le malade à partir de poudres, sachets ou comprimés
- les sirops sont des solutions aqueuses fortement sucrées, préparées à l'avance en flacons multidoses
- les ampoules buvables sont des récipients de verre scellés, cylindriques, contenant une dose unitaire de quelques centilitres ; elles sont obligatoirement de couleur jaune et ne doivent être injectées en aucun cas
- les tisanes constituent la forme habituelle d'utilisation des plantes en phytothérapie ; elles sont préparées et édulcorées extemporanément (elles ne se conservent pas) à partir d'eau potable par macération, infusion, digestion ou décoction
- il existe de nombreuses autres formes liquides pour la voie orale, actuellement désuètes ou peu utilisées, comme les potions, les limonades, les vins et vinaigres médicamenteux, les mellites, les élixirs et les mixtures.

5.3. Formes pharmaceutiques pour voie rectale

La voie rectale peut être utile chez les enfants et les vomisseurs, mais peut se heurter à des obstacles culturels ou psychologiques : c'est une voie d'administration typiquement franco-française :

- les suppositoires constituent la forme solide faite du principe actif et d'un excipient (polyéthylène-glycols ou glycérides plutôt que beurre de cacao)
- les lavements, forme liquide, à visées évacuatrice, locale ou nutritive, sont maintenant peu employés, à l'exception des micro lavements exonérateurs.

5.4. Formes pharmaceutiques pour voie sublinguale

Elles sont représentées par les glossettes, petits comprimés à faire fondre sous la langue, les dragées à noyau mou, à croquer et contenant un liquide, et des ampoules dont le soluté doit être conservé dans la bouche, les gommes à mâcher.

5.5. Formes pour voies locales

5.5.1. Voie ophtalmologique

On utilise des pommades particulières à poudres très finement divisées et, surtout, des collyres, solutés presque toujours aqueux, isotoniques, neutres et stériles. Attention : les principes actifs des collyres passent dans la circulation générale !

5.5.2. Voies nasale ou auriculaire

On utilise des solutés sous forme de gouttes ou de sprays, plus rarement des poudres ou des pommades. Il ne faut utiliser que des formes adaptées et se méfier des usages prolongés (ulcérations, passage systémique, atteinte fonctionnelle), d'autant que l'intérêt de ces produits est discuté. Attention aux tympan perforés !

5.5.3. Voie buccopharyngée

On utilise des tablettes, comprimés à laisser fondre dans la bouche, des sprays et des solutions pour bains de bouche ; l'efficacité réelle de ces procédés est discutée, notamment pour les lésions postérieures. Les gargarismes et les collutoires sont désuets.

5.5.4. Voie gynécologique

On utilise parfois des solutés pour irrigation ou des gels, mais surtout des ovules, à excipient fusible, ou des comprimés gynécologiques.

5.6. Formes pour voies respiratoires

On utilise couramment pour avoir une action générale :

- des gaz en anesthésiologie
- des aérosols, suspensions de fines gouttelettes ou de poudres entraînées par un gaz propulseur. Il existe de multiples dispositifs, protégés par brevets, plus ou moins commodes à utiliser. La maîtrise du processus est essentielle pour en assurer l'efficacité, la difficulté consistant à coordonner l'inspiration et la projection du médicament. Dans les maladies bronchiques, le produit est ainsi directement déposé au niveau de son site d'action, ce qui permet de limiter la quantité utilisée, et, puisqu'il finit toujours par être absorbé, ses effets systémiques et leurs inconvénients.

On utilise pour avoir une action locale au niveau de la partie haute de l'appareil respiratoire, des sprays propulseurs d'aérosols qui pénètrent plus ou moins profondément selon la taille des gouttelettes. Les inhalations et fumigations sont désuètes.

5.7. Formes pour voies parentérales

On emploie des solutions aqueuses, isotoniques (quelquefois hypertoniques), neutres (par voie intraveineuse, on peut s'écarter de la normalité), apyrogènes, contenues dans des ampoules ou flacons en verre ou en plastique compatible, ou dans des seringues préremplies prêtes à l'emploi. La solution doit parfois être reconstituée au moment de l'injection (éviter de le faire à l'avance !).

Il existe des formes retard par libération lente (microcristaux, solutions huileuses, fixation hydrolysable sur un support). Les implants ou pellets sont des comprimés introduits stérilement dans le tissu sous-cutané ; leur action peut durer plusieurs mois, mais la résorption peut être irrégulière.

On parle d'injection lorsque l'opération est unique et brève, le volume du médicament limité ; on utilise une seringue prolongée d'une aiguille. On parle de perfusion pour l'administration de forts volumes, sur une longue durée, parfois en continu, au moyen d'une pompe ou de la gravité (poches rigides ou souples, en plastique ou en verre).

On utilise des seringues et des aiguilles à usage unique qui, par définition, ne doivent pas être réutilisées. Leur recueil et leur élimination répondent à des procédures strictes et obligatoires que doit respecter tout médecin.

Les récipients contenant des formes injectables sont obligatoirement incolores.
Les formes retard ne doivent jamais être injectées par voie intraveineuse.

Voir aussi : **Chapitre 6.8.** **Système de la P glycoprotéine (P_{gp})**

CHAPITRE 1.3.

PHASE VASCULAIRE

Après avoir été absorbé, le médicament gagne le sang qui occupe une position centrale dans l'organisme. Le sang est un tissu comme un autre ; ce qui fait son originalité, c'est son rôle de transport et de distribution aux autres tissus.

1. TRANSPORT

Les médicaments sont transportés dans le sang, soit dissous dans le plasma, soit fixés sur les protéines (figure 1.3.-1). Cette fixation intervient dans les possibilités de diffusion du médicament hors du plasma.

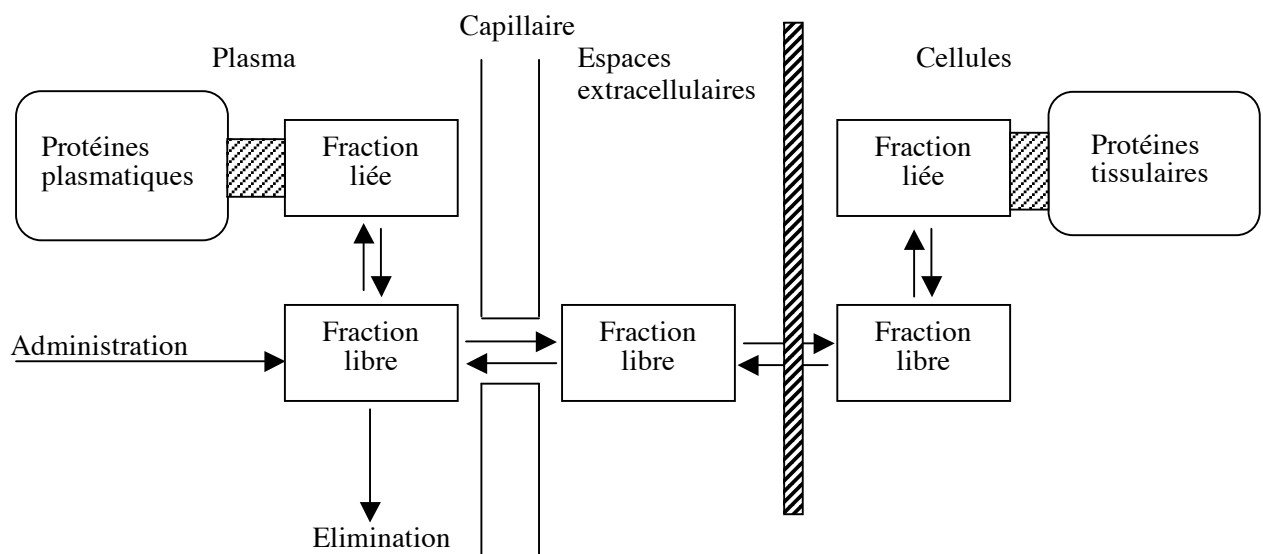


figure 1.3.-1 : équilibres - à l'équilibre, la concentration en fraction libre est la même dans le plasma, l'eau extra-cellulaire et les cellules (cette situation est toute théorique). L'administration aboutit à augmenter la fraction libre plasmatique, l'élimination à la diminuer ; c'est à partir d'elle que se font les passages à travers les barrières et les équilibres successifs.

1.1. Fraction libre

Le plasma étant un milieu aqueux, le médicament pour s'y dissoudre doit être hydrosoluble ; cette fraction dissoute est dite « libre », elle est diffusible, elle peut gagner les tissus.

Seule la fraction plasmatique libre est diffusible, active et éliminable.

1.2. Fraction liée aux protéines

Beaucoup de substances chimiques sont plus solubles dans le plasma que dans l'eau pure : elles se fixent sur les protéines plasmatiques. Cette fixation est d'une importance très variable.

On en distingue deux types :

- les substances ionisées au pH plasmatique, c'est-à-dire les acides faibles de pK compris entre 3,5 et 6, se fixent sur l'albumine avec une affinité relativement forte. Le nombre de sites de fixation est limité. Ils sont communs à ces médicaments et à de nombreuses substances physiologiques (bilirubine, acides gras, hormones).

L'albumine est rarement saturée aux concentrations actives. Dans les rares cas où elle l'est (exemple : sulfamides), l'augmentation de la dose administrée est suivie d'une augmentation disproportionnée de la fraction libre.

On peut observer parfois des phénomènes de compétition et de déplacement entre deux médicaments. Il en résulte une augmentation de la fraction libre d'un (ou de deux) médicament(s), donc de sa fraction diffusible, potentiellement active et/ou éliminable. Dans certains cas, mais dans certains cas seulement, si la fixation initiale est élevée, si l'affinité des tissus d'action est grande par rapport à ceux d'élimination et si la variation de concentration tissulaire est suffisante pour faire varier de manière appréciable les effets pharmacodynamiques, ceci peut entraîner des accidents. Les exemples cliniques sont cependant peu nombreux.

Ce n'est que dans quelques cas particuliers que le déplacement d'un médicament lié à l'albumine plasmatique, entraîne des conséquences cliniques.

Ces cas sont signalés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) mis à la disposition des praticiens ;

- les substances peu ou pas ionisées au pH plasmatique (bases faibles, acides très faibles, molécules non ionisables) se fixent sur l'albumine avec une faible affinité, mais sur un grand nombre de sites différents des précédents. Elles se fixent également sur les lipoprotéines. Il n'y a pas de phénomènes de compétition.

Les médicaments se fixent sur les protéines par des forces diverses, attraction électrostatique ou forces de VAN DER WALLS. Cette fixation est labile : la fraction liée est en équilibre réversible avec la fraction libre ; le taux de celle-ci conditionne la quantité fixée. La fraction liée n'est pas diffusible, ne peut pas gagner les tissus ni être éliminée ; elle est inactive. Elle constitue une réserve qui sera libérée au fur et à mesure que la fraction libre quittera le plasma.

La durée d'action d'un médicament est en gros proportionnelle à son degré de liaison aux protéines sanguines.

2. DISTRIBUTION

Le médicament est brassé dans le torrent circulatoire ; sa concentration y devient rapidement homogène. Les vaisseaux le distribuent aux différents tissus. Pour quitter le sang, le médicament doit traverser la paroi capillaire. Certains organes se comportent d'une manière particulière.

2.1. Barrière capillaire

Le passage se fait à travers les pores ménagés entre les cellules de l'endothélium par diffusion passive (figure 1.3.-1). Les pores ne permettant la filtration que de molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000, le médicament fixé sur les protéines reste dans le plasma, seule la fraction libre peut traverser. L'équilibre s'établit à travers la paroi capillaire entre les concentrations des espaces interstitiels et du plasma en fraction libre. Cet équilibre est réversible et le passage peut se faire dans les deux sens.

Finalement, c'est la concentration en médicament libre dans le compartiment central, c'est-à-dire dans le plasma, qui fixe le sens du passage et la quantité contenue dans les tissus. A l'équilibre, elle est la même dans tous les tissus.

2.2. Barrière hématoméningée ou hémoméningée

La barrière hématoméningée se situe entre le plasma d'une part, le système nerveux central et les méninges d'autre part. Elle joue un rôle sélectif et empêche le passage de nombreuses substances physiologiques ou médicamenteuses. On peut la mettre en évidence en comparant les concentrations dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le médicament quitte le sang pour gagner soit le liquide céphalo-rachidien, soit le tissu nerveux (neurones, névroglie, liquides intercellulaires). D'une manière générale, les conditions du passage sont identiques du plasma vers le LCR ou le système nerveux, et une substance qui peut pénétrer dans l'un peut ensuite gagner l'autre.

Schématiquement, la barrière hématoméningée est une barrière lipidique.
Les médicaments, pour la franchir obéissent à la loi de diffusion non ionique.
Ils doivent être liposolubles et non ionisés au pH plasmatique.

Sa constitution est complexe :

- la barrière plasma-système nerveux central est due à une disposition particulière de l'endothélium des capillaires cérébraux qui est continu et non fenêtré, donc dépourvu de pores et à la présence d'une gaine cellulaire continue formée d'astrocytes autour des capillaires cérébraux (figure 1.3.-2). Dans les deux cas, le médicament doit traverser une cellule donc franchir des membranes, c'est-à-dire des barrières lipidiques
- la barrière plasma-LCR : au niveau des plexus choroïdes, les capillaires comportent des pores, mais les cellules choroïdales sont étroitement jointives et les médicaments doivent les traverser pour gagner le LCR.

D'une manière plus accessoire, trois phénomènes peuvent également ralentir ou empêcher le passage des médicaments à ce niveau :

- des phénomènes enzymatiques qui dégradent certaines substances (sont présentes ici des enzymes, telles les mono-amino-oxydases, les catéchol-o-méthyl-transférases, les GABA-transaminases)
- le système de la P-glycoprotéine (PGP), pompe qui rejette dans les capillaires des substances (en particulier des anticancéreux) ayant pénétré dans la cellule
- la forte affinité d'une substance pour les protéines ; le LCR en contient peu par rapport au plasma : à l'équilibre, les fractions libres étant égales, la fraction liée sera plus importante dans le sang.

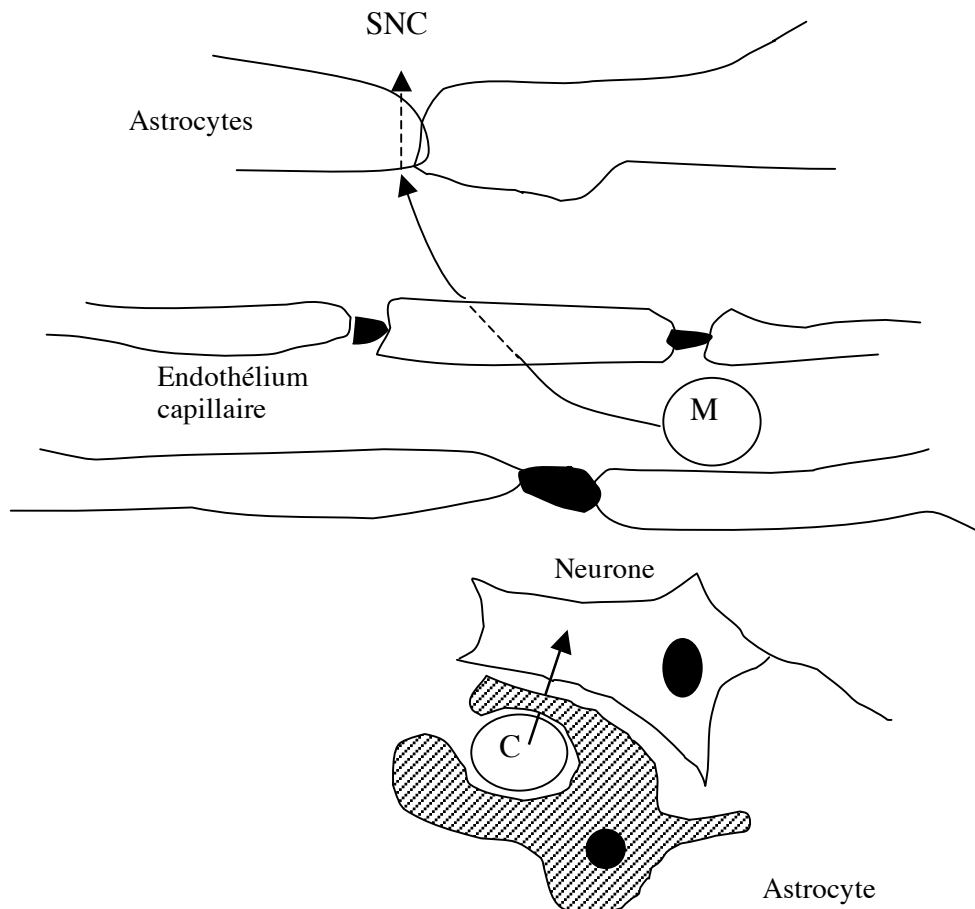


figure 1.3.-2 : barrière hémato-méningée - elle est constituée essentiellement par un endothélium capillaire non fenêtré et une gaine astrocytaire périvasculaire. Elle se comporte donc comme une barrière lipidique puisque le passage demande le franchissement de membranes cellulaires. M médicament, C capillaires.

A l'opposé :

- certains médicaments peuvent atteindre le système nerveux par des failles de la barrière qui permettent un passage réduit par diffusion passive (au niveau de l'hypothalamus)
- certains peuvent bénéficier des transporteurs qui permettent le passage de nutriments, sucres et acides aminés.

Cependant, la perméabilité de la barrière hémato-méningée est accrue :

- physiologiquement à la naissance, ce qui explique que l'ictère nucléaire par passage de bilirubine, ne puisse survenir qu'à ce moment
- pathologiquement, en cas de méningite.

En thérapeutique et en milieu très spécialisé, on cherche à modifier la perméabilité de la barrière par des perfusions intracarotidiennes de mannitol hypertonique ou d'analogues de la bradykinine, ou encore en administrant des modulateurs de l'activité de la P-glycoprotéine.

Seules les substances capables de franchir la barrière hémato-méningée sont susceptibles d'avoir des effets thérapeutiques (ou nocifs) sur le système nerveux central.

2.3. Barrière placentaire

Interposé entre l'organisme maternel et le fœtus, le placenta joue le rôle d'un (mauvais) filtre à médicament. Passent en règle tous les produits d'un poids moléculaire compris entre 500 et 1000, à quelques exceptions près (hormones thyroïdiennes par exemple). A l'inverse, les grosses molécules (héparine, insuline, curares) ne passent pas.

Des mécanismes divers ont été décrits, dont le principal est la diffusion non ionique à travers la membrane du trophoblaste et l'endothélium capillaire, mais même les médicaments fortement ionisés et hydrosolubles finissent par passer si des concentrations élevées persistent suffisamment longtemps du côté maternel. De plus, il existe d'autres processus (affinités pour certaines protéines (cas de l'oxygène), gradient électrochimique (cas de cations)) ; à l'inverse, les enzymes trophoblastiques détruisent certaines molécules. Enfin, plus la grossesse avance et plus le passage est aisé.

En pratique, il faut considérer que, sauf exceptions démontrées, tous les médicaments traversent le placenta. Il faut s'interroger systématiquement sur leurs effets possibles sur l'enfant *in utero*.

Le placenta est une passoire, pas une barrière !

3. ACTIONS ET TRANSFORMATIONS

Pour mémoire, on signalera ici les actions et les transformations des médicaments dans le sang.

Seules certaines substances ont leur lieu d'action à ce niveau, celles qui agissent sur :

- les facteurs plasmatiques de la coagulation (exemple : héparine)
- l'osmolarité plasmatique (exemple : mannitol)
- l'équilibre acido-basique (exemple : tampons, bicarbonate de sodium)
- le capital hydro-électrolytique (exemple : sérums salés et glucosés)
- les éléments figurés (exemple : quinine).

Les médicaments transformés par les enzymes sériques sont peu nombreux. Il s'agit surtout de certains esters (mais non tous) hydrolysés par les cholinestérases sériques (pseudo-cholinestérases).

Autre chapitre à consulter : Chapitre 6.08. P-glycoprotéine

CHAPITRE 1.4.**PHASE TISSULAIRE**

Le passage du médicament des vaisseaux dans les tissus constitue sa diffusion.

Selon les phénomènes qui vont s'y dérouler, on distinguera des passages réversibles vers les lieux d'action et les lieux de stockage et des passages irréversibles vers des lieux de transformation et des lieux d'élimination.

1. DIFFUSION

Après avoir franchi la barrière capillaire, le médicament se trouve dans les espaces interstitiels extracellulaires. Pour pénétrer à l'intérieur des cellules, il doit franchir la membrane cellulaire qui se comporte comme une barrière lipidique : le passage se fait par diffusion non ionique, à l'exception de certaines substances qui traversent grâce à un transporteur. A l'intérieur de la cellule, les médicaments peuvent rester dans le cytoplasme, se fixer sur certaines protéines, sur le noyau ou sur l'une des organelles.

En règle générale, tous ces processus sont réversibles : la fraction fixée sur les cellules est en équilibre réversible avec la fraction libre contenue dans le tissu ; elle augmente et diminue selon les variations de celle-ci (figure 1.3.-1). Or, cette fraction tissulaire libre est elle-même en équilibre avec la fraction plasmatique libre à travers la barrière capillaire. On a une cascade d'équilibres : lorsque la concentration augmente ou baisse dans le plasma, le médicament gagne ou quitte les cellules.

1.1. Distribution

La quantité de médicament contenue dans chaque tissu dépend de trois facteurs :

- l'affinité tissulaire : le concept d'affinité tissulaire exprime l'importance de la fraction liée et l'intensité de cette liaison.
Cette notion reste largement théorique. Ce que l'on mesure (chez l'animal ou chez l'homme dans des prélèvements opératoires), ce sont des concentrations tissulaires. Celles-ci sont la résultante des différents facteurs de distribution et pas seulement de l'affinité. Ce n'est qu'à l'équilibre que le rapport des concentrations entre les tissus est le rapport des affinités
- la vascularisation : on classe les tissus au point de vue de leur vascularisation, en 4 groupes :
 - tissus richement vascularisés : coeur, poumons, foie, reins, cerveau, glandes endocrines
 - tissus moyennement vascularisés : peau, muscles
 - tissus peu vascularisés : moelle, tissu adipeux
 - tissus très peu vascularisés : os, dents, tendons, ligaments, cartilages, phanères

La vitesse de pénétration dans le tissu dépend de l'importance de sa vascularisation. Un excès de médicament par rapport à l'état d'équilibre (atteint lors d'administrations prolongées) peut s'observer momentanément dans le premier groupe, un déficit dans le dernier.

Une baisse du débit régional, quelle qu'en soit la cause, entraîne une moindre fixation du médicament dans l'organe intéressé

- le volume : plus un tissu est volumineux, plus la quantité totale de médicament qu'il contient sera élevée.

| Volumes tissulaires (en l/Kg) | |
|-------------------------------|------------|
| Eau totale | 0,6 |
| Eau extra cellulaire | 0,2 |
| Sang | 0,08 |
| Plasma | 0,04 |
| Graisses | 0,2 à 0,35 |
| Os | 0,07 |

| | Volumes (en l/Kg) | Débit sanguin (en ml/mn) |
|----------|-------------------|--------------------------|
| Corps | 70 | 5 400 |
| Muscles | 34 | 840 |
| Foie | 2,9 | 1 600 |
| Cerveau | 1,4 | 800 |
| Reins | 0,3 | 1 100 |
| Myocarde | 0,3 | 250 |
| Graisses | 14 à 24 | 250 |

On aboutit à une répartition hétérogène du médicament dans le sang et les tissus, régie à tout moment par la concentration plasmatique libre. Ce n'est que si celle-ci est constante, ce qui est l'exception (perfusions continues), que la répartition l'est. Si elle augmente, le médicament pénètre dans les tissus ; si elle diminue, il en sort.

1.2. Redistribution

Dans certains cas, la distribution relative dans les différents tissus peut se modifier avec le temps. Il en est ainsi entre deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité. Le premier est favorisé au début, le second ensuite. Tout se passe comme si le médicament quittait le premier pour gagner le second.

1.3. Cas particuliers

- fixation irréversible : la substance se fixe sur les cellules par des liaisons chimiques fortes ce qui la rend insensible aux variations de concentration du milieu extérieur : la durée de la fixation est illimitée (ex. : fixation des métaux lourds sur la peau et sur les phanères). Ceci concerne plus les toxiques que les médicaments

Une substance qui se fixe irréversiblement dans les tissus ne peut pas faire un (bon) médicament, mais peut faire des dégâts !

- la fixation difficilement réversible (accumulation) : le tissu possède une grande affinité pour la substance et la concentre fortement par rapport au milieu ambiant ; il la libère lentement, même si les concentrations plasmatiques sont faibles. Si les administrations se répètent trop rapidement, les entrées sont supérieures aux sorties et le produit s'accumule dans le tissu ; il peut provoquer des accidents toxiques.

Les produits qui s'accumulent dans un tissu nécessitent des précautions particulières, telles des fenêtres thérapeutiques.

2. LIEUX D'ACTION

Dans une première catégorie de tissus, le médicament provoque des modifications spécifiques : il agit. Ce n'est pas forcément au niveau des organes où sa concentration est la plus forte : seule une faible fraction de la quantité administrée est habituellement active.

L'action des médicaments sur l'organisme fait l'objet de la deuxième partie.

3. STOCKAGE

Un médicament pénètre en général dans de nombreux tissus et n'agit que sur un nombre restreint d'entre eux. Il peut se fixer sur un organe sans y provoquer de modifications. Il y est simplement stocké, d'où le nom de « lieu de réserve », sans profit pour les effets thérapeutiques, d'où l'appellation de « lieux de perte ».

La plupart des tissus peuvent jouer ce rôle. Le tissu adipeux est cependant le lieu de perte le plus important car il représente une masse quantitativement importante, 10 à 50 % du poids du corps, et beaucoup de médicaments sont liposolubles, parfois fortement. Sa vascularisation est cependant relativement faible : le stockage sera long à se produire, mais inversement, le tissu adipeux jouera ensuite un rôle de réservoir.

Le tissu osseux est capable de fixer fortement un certain nombre de substances. Cette fixation n'est que très lentement réversible. Elle peut continuer à partir du plasma, même après l'arrêt des administrations. Une fois fixées, certaines substances peuvent altérer localement l'os. D'autres cas particuliers peuvent être à l'origine d'effets indésirables (exemples : mélanine rétinienne et chloroquine ; dents et tétracyclines).

4. TRANSFORMATIONS

Les substances chimiques que sont les médicaments, sont susceptibles de subir dans l'organisme des transformations constituant leur métabolisme.

4.1. Résultats des transformations des médicaments

L'importance de ces transformations varie selon les substances :

- tout ou partie n'est pas transformé et est donc éliminé sous forme intacte. Cette fraction est d'autant plus importante que le corps est plus hydrosoluble et comporte moins de fonctions ayant une réactivité chimique. Certaines substances traversent ainsi l'organisme sans avoir été modifiées
- une fraction du médicament, d'importance variable, est transformée. Une substance peut ainsi donner naissance à un ou plusieurs métabolites (parfois plusieurs dizaines) ; ceux-ci peuvent être à leur tour catabolisés. Si certains cas sont simples, le métabolisme d'un médicament est en général une chose fort complexe. Il est souvent difficile de repérer et identifier tous les produits
- à l'extrême, une fraction de la dose administrée peut être entièrement détruite, les atomes la composant étant éliminés sous forme de gaz carbonique pour le carbone, d'eau pour l'oxygène, d'ammoniac pour l'azote, etc. ; ils ne sont identifiables que par marquage isotopique.

4.2. Phases du métabolisme des médicaments

Les transformations d'un médicament sont classées en deux phases de nature et de signification différentes (figure 1.4.-1).

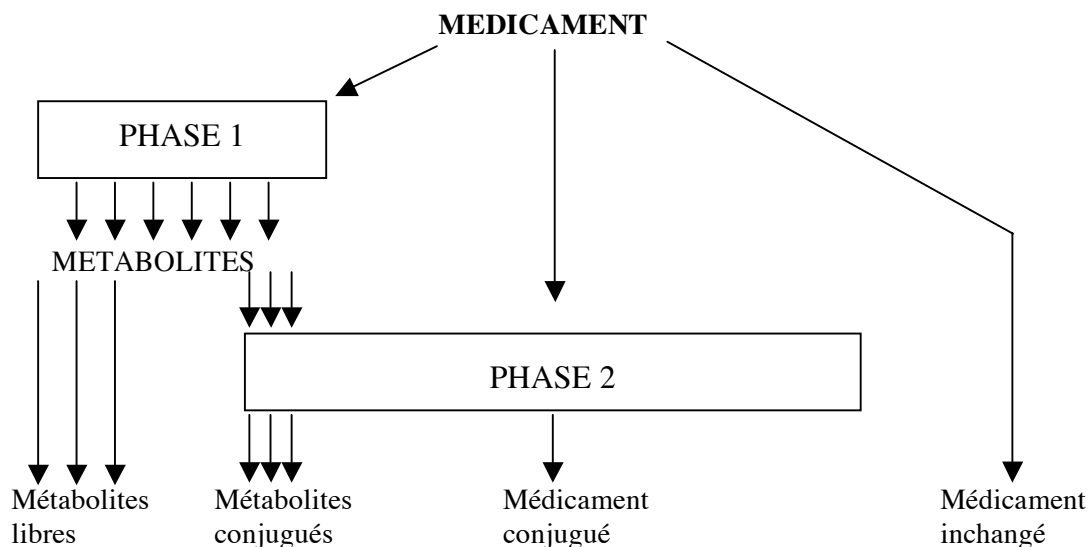


figure 1.4.-1 : les phases des transformations des médicaments - phase 1 : métabolisation, phase 2 : conjugaisons.

4.2.1. Phase 1

Au cours de la phase 1, des réactions chimiques biologiques transforment la substance initiale en métabolites. La signification de cette phase est variable :

- le métabolite formé peut être pharmacologiquement actif. C'est un processus d'activation. Il contribue à tout ou partie de l'action thérapeutique du produit. Son pouvoir est plus ou moins grand par rapport au composé initial. Certaines substances (précurseurs ou pro drugs), inactives par elles-mêmes, sont ainsi transformées en molécules actives *in vivo*
- le métabolite formé peut être dangereux pour l'organisme qui le fabrique. On parle de « métabolite réactif ». Il s'agit surtout de radicaux libres doués d'une forte réactivité chimique, capables de se fixer sur les protéines tissulaires et d'être ainsi à l'origine d'accidents thérapeutiques (hépatites en particulier) ou même de cancers ; d'autres peuvent être allergisants ou photosensibilisations
- les métabolites formés peuvent être inactifs (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale. C'est le cas le plus fréquent. Outre des modifications structurales qui peuvent ne pas être favorables, ceci est dû à l'accroissement de l'hydrosolubilité ; par apparition de groupements polaires, l'aptitude de la substance à pénétrer dans les cellules est diminuée et l'élimination rendue plus aisée.

Métabolisation ne veut pas (forcément) dire inactivation.

4.2.2. Phase 2

La phase 2 est constituée par les processus de conjugaison, c'est-à-dire par l'union du médicament et d'une molécule ou d'un radical provenant du métabolisme intermédiaire. Les conjugaisons aboutissent, sauf exception, à l'inactivation de la substance. Les conjugués sont en règle des acides (plus rarement des bases) forts, ionisés, hydrosolubles et facilement éliminés.

La composition entre elles de ces deux phases aboutit à proposer à l'élimination quatre types de molécules : le médicament intact, des métabolites libres (phase 1), le médicament conjugué (phase 2), des métabolites conjugués (phase 1 + 2). Les métabolites étant susceptibles d'être nombreux et les conjugaisons multiples, on peut aboutir à un tableau d'une grande complexité. En général, cependant, une ou deux voies de métabolisme prédominent pour chaque médicament.

4.3. Processus de transformation

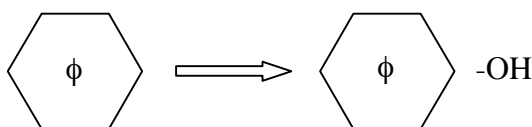
4.3.1. Phase I

4.3.1.1. Oxydations

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme. La fixation d'oxygène ou de radicaux hydroxyles polaires, augmente l'hydrosolubilité du dérivé. Elle est surtout mise en œuvre au niveau du réticulum endoplasmique par le système des oxydases non spécifiques ainsi dénommées car elles agissent sur des structures chimiques variées, donc sur de nombreux médicaments. Certains processus d'oxydation peuvent cependant avoir d'autres localisations (cytosol du foie, mitochondries).

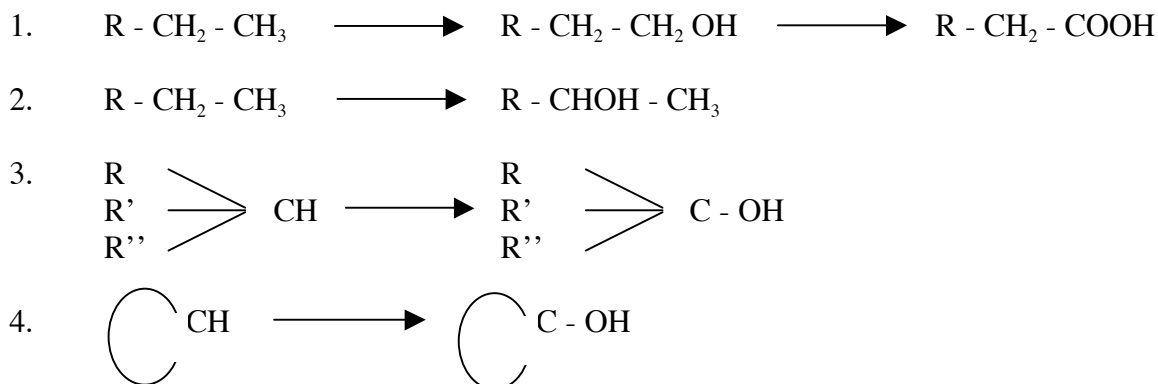
A. Oxydation des cycles aromatiques

Les cycles aromatiques sont oxydés en phénols.



B. Oxydation des chaînes alkylées

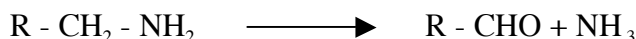
Les chaînes alkylées sont oxydées avec formation d'alcools. Il peut en être de même d'un cycle saturé. Eventuellement, l'alcool primaire formé pourra être à nouveau oxydé en acide.



C. Désamination oxydative

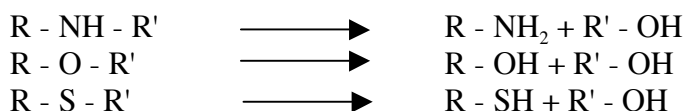
La désamination oxydative concerne les amines primaires. Elle entraîne le départ du radical aminé sous la forme d'une molécule d'ammoniac avec oxydation de la partie restante de la molécule en aldéhyde. Celui-ci sera éventuellement oxydé ensuite en acide.

Ce processus fait partie des modes de dégradation de substances physiologiques importantes ; il intéresse aussi ces mêmes substances et leurs dérivés, utilisés comme médicament. Il se produit dans le tissu nerveux mais aussi dans le foie, les reins, l'intestin, au niveau des mitochondries grâce à des enzymes, les amino-oxydases.



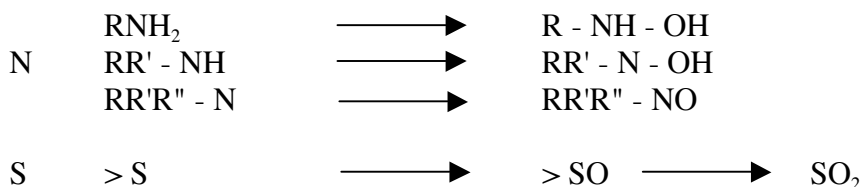
D. Désalkylation oxydative

La désalkylation oxydative élimine les radicaux alkyls (surtout CH_3) fixés sur un atome d'azote (N-désalkylation), d'oxygène (O-désalkylation) ou de soufre (S-désalkylation). Elle aboutit au départ d'un aldéhyde (surtout d'aldéhyde formique) et à la création d'une fonction amine, alcool, ou sulfhydrile.



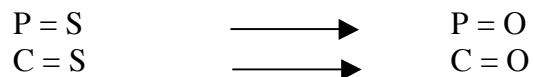
E. N et S oxydation

L'oxydation peut se faire sur un atome d'azote (appartenant à une amine) ou sur un atome de soufre. Dans le premier cas, il se forme une hydroxylamine et dans le second, un sulfoxyde (ou une sulfone).



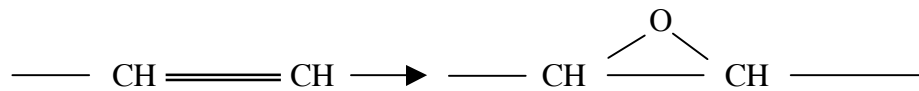
F. Remplacement de S par O

Un atome de soufre fixé par une double liaison sur un atome de carbone ou de phosphore peut être remplacé par un atome d'oxygène :



G. Epoxydation

Ce processus consiste à fixer un atome d'oxygène en pont entre deux carbones unis par une double liaison aromatique qui est ainsi supprimée. L'époxyde formé est très réactif et habituellement il ne s'agit que d'une étape intermédiaire dans le catabolisme du médicament.

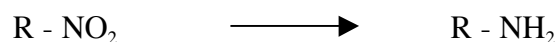


4.3.1.2. Réductions

Les réductions des médicaments sont moins fréquentes que les oxydations. Elles se produisent dans les microsomes hépatiques et accessoirement dans d'autres tissus (reins, poumons, cœur, cerveau).

A. Réduction des dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, portés par un cycle aromatique, peuvent être réduits en amines, grâce à une nitroréductase.



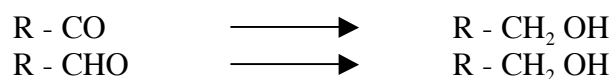
B. Réduction des azoïques

Les azoïques (double liaison unissant deux atomes d'azote) sont réduits avec formation de deux amines primaires. Cette réaction se produit dans les microsomes du foie grâce à une azoréductase ; elle est aussi possible dans d'autres tissus et dans l'intestin sous l'action des colibacilles.



C. Réduction des cétones et des aldéhydes

Certaines cétones (et exceptionnellement des aldéhydes) peuvent être réduites en alcool secondaire :

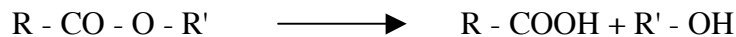


4.3.1.3. Hydrolyses

Les hydrolyses intéressent les esters et les amides. Un très grand nombre de médicaments comportent ces fonctions chimiques. Les enzymes des hydrolyses sont largement répandues dans l'organisme.

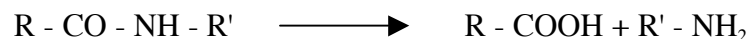
A. Hydrolyses des esters

Par hydrolyse, les esters régénèrent l'acide et l'alcool qui les composent. Les hydrolyses sont dues à des estérases que l'on trouve dans pratiquement tous les tissus et en particulier dans le foie (cytosol), le plasma (pseudocholinestérases), le tissu nerveux (cholinestérases) ; on y ajoutera les estérases des bactéries intestinales. Certaines sont ubiquitaires, d'autres au contraire sont très spécifiques de certains esters particuliers (par exemple : cholinestérases vraies, pratiquement spécifiques de l'acétylcholine). Elles sont très actives et les esters sont facilement clivés dans l'organisme.



B. Hydrolyse des amides

Par hydrolyse, les amides donnent l'acide et l'amine qui les composent. Cette réaction est effectuée par des amidases, surtout dans le foie. Chez l'homme, ces enzymes sont relativement peu actives et les amides sont beaucoup plus difficilement hydrolysés que les esters. Pour avoir un dérivé d'action prolongée, on a souvent intérêt à préférer l'amide à l'ester correspondant.

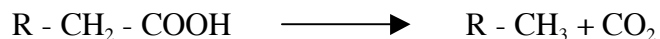


C. Hydrolyse des protéines et des peptides

Est le fait de protéases et de peptidases présentes dans le sang et de nombreux tissus.

4.3.1.4. Décarboxylation

La décarboxylation supprime une fonction acide par départ d'une molécule de gaz carbonique. Elle est due à des décarboxylases plasmatiques ou tissulaires.



4.3.1.5. Epimérisation

L'épimérisation est une stéréo-isomérisation : un radical change de valence sur l'atome de carbone où il est fixé, ce qui l'amène en position différente par rapport au reste de la molécule. Lorsqu'il est fixé sur un cycle, il change de côté par rapport au plan de la molécule.

4.3.2. Phase 2

Les conjugaisons réalisent l'union des médicaments ou de leurs métabolites avec un agent conjuguant provenant du métabolisme physiologique. Le produit formé, appelé conjugué, est inactif et facilement éliminé. Le siège des conjugaisons est essentiellement hépatique. Il en existe six types, plus quelques processus propres à certaines substances.

4.3.2.1. Glycurono-conjugaison

La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. L'agent conjuguant est l'acide glycuronique (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose.

Les substances intéressées sont surtout des alcools, des phénols, des acides organiques, mais aussi des amines, des amides, des thiols, soit de très nombreux médicaments et substances physiologiques.

La glycurono-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin. Elle est catalysée par une glycuronyl-transférase.

Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et hydrosolubles. Ils sont éliminés par les urines ou la bile. Dans ce dernier cas, il est fréquent d'observer un cycle entéro-hépatique par hydrolyse du conjugué dans l'intestin.

La glycurono-conjugaison peut être déficiente dans deux circonstances :

- chez le nouveau-né (et *a fortiori* chez le prématuré) le foie est immature et le taux d'acide glycuronique et de glycuronyl-transférase bas. Il en résulte une accumulation dans l'organisme des substances qui doivent normalement être conjuguées pour être éliminées et il peut s'ensuivre une intoxication
- en pathologie dans les hyperbilirubinémies constitutionnelles à bilirubine non conjuguée, l'accumulation de la bilirubine responsable de l'ictère est due à un déficit héréditaire en glycuronyl-transférase. Le déficit peut être partiel (maladie de GILBERT) ou total (maladie de CRIGLER-NAJAR).

La glycurono-conjugaison peut être bloquée par un antibiotique, la novobiocine. Elle peut être augmentée par diverses substances inductrices.

4.3.2.2. Sulfo-conjugaison

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique (sous forme d'ions sulfate). Elle intéresse les phénols surtout, les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique ; rarement des amines aromatiques sont converties ainsi en sulfamates. La réaction est catalysée par une sulfokinase.

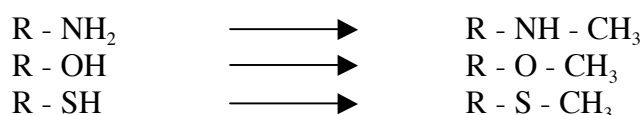
Les phénols peuvent être donc glycurono ou sulfoconjugués et il existe un certain balancement entre les deux processus selon l'espèce ; chez l'homme, sauf cas particulier (morphiniques), le premier est le plus important.

4.3.2.3. Acétylation

L'acétylation est la conjugaison avec une molécule d'acide acétique (sous forme d'acétate). Elle intéresse les amines secondaires. C'est un processus important car de nombreux médicaments sont porteurs de cette fonction. A la différence de la règle générale, le conjugué est souvent moins hydrosoluble que le corps initial. Elle fait intervenir des acétylases dont le taux est soumis à des variations génétiques (cf. chapitre 2.4., annexe 1).

4.3.2.4. Méthylation

La méthylation est la fixation d'un radical méthyle (celui-ci provient d'un donneur, la méthionine) ; la réaction est catalysée par les méthyltransférases. La fixation du méthyle peut se faire sur un azote (N-méthylation des amines), un oxygène (O-méthylation des phénols), un soufre (S-méthylation des sulfhydryle).



4.3.2.5. Glycyl-conjugaison

Dans la glycyl-conjugaison, l'agent conjuguant est le glycocolle ou glycine. Elle se fait par la fonction amine avec un acide aromatique, avec formation d'une liaison amide. La fonction acide du glycocolle reste libre. Le conjugué est donc un acide, auquel on donne le suffixe-

urique (par exemple : l'acide salicylique est conjugué en acide salicylurique) ; fortement soluble dans l'eau, il est facilement éliminé par les urines.

4.3.2.6. *Glutathion-conjugaison*

Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est la N-acétyl-cystéine qui dérive du glutathion. La conjugaison se fait par la fonction sulfhydryle tandis que la fonction acide reste libre. Le conjugué est donc un acide fort, hydrosoluble, dénommé acide mercapturique.

Cette conjugaison a un siège essentiellement hépatique. Elle a une capacité limitée. Elle est débordée en cas d'afflux massif de métabolites à conjuguer. Ceux-ci restent alors libres et peuvent léser le foie (l'exemple principal est celui de l'intoxication aiguë par le paracétamol, voir chapitre 4.24.).

4.4. **Systèmes enzymatiques de transformation des médicaments**

Le catabolisme des médicaments s'effectue principalement grâce à des systèmes enzymatiques, ceux qui participent à la physiologie et ceux dont le rôle est de dégrader les molécules étrangères à l'organisme (xénobiotiques) qui peuvent accidentellement y pénétrer. Ces substances sont non alimentaires, c'est-à-dire non susceptibles de fournir de l'énergie à l'organisme. Les médicaments ne représentent qu'un cas particulier de corps chimiques exogènes ; bien que leur structure n'existe en général pas dans la nature, ils sont dégradés par des enzymes préexistantes, non par quelque « prémonition » finaliste, mais parce qu'ils « ressemblent », au sens physicochimique, aux substances naturelles avec lesquelles les organismes vivants ont toujours été en contact.

A noter, pour ne pas y revenir, qu'exceptionnellement un xénobiotique peut être métabolisé par un processus non enzymatique.

4.4.1. **Systèmes**

4.4.1.1. *Système microsomal*

Le principal système enzymatique est situé au niveau du réticulum endoplasmique (lorsqu'on sépare les constituants cellulaires par centrifugation différentielle, ce réticulum se rompt et on obtient des fragments, appelés « microsomes »; on parle ainsi d'« enzymes microsomales »).

Il a été surtout étudié au niveau du foie, mais il est similaire au niveau du placenta, de la muqueuse intestinale, des lymphocytes, de la peau, des poumons, des reins. Son fonctionnement est complexe.

Les oxydations non spécifiques utilisent une molécule d'oxygène. L'un des atomes sert à hydroxyler le médicament, l'autre à générer de l'eau. Les électrons nécessaires sont fournis par le NADPH/NADP à travers une chaîne de transporteurs, des hémoprotéines appelées cytochromes dont le plus important est dénommé P450.

Ces oxydations concernent un nombre considérable de processus physiologiques et de xénobiotiques. Elles interviennent dans la biosynthèse et le métabolisme des stérols (acides biliaires, hormones stéroïdiennes, vitamine D), dans le métabolisme des acides gras et des écosanoïdes (thromboxane, prostaglandines, leucotriènes) et d'une manière générale dans toutes les oxydations.

Chacun de ces cytochromes et tout particulièrement le P450, existe dans l'organisme en de nombreuses variantes, les « iso-enzymes » ou « isoformes ».

Les cytochromes P. 450 constituent une « super famille » dénommée CYP. La nomenclature indique ensuite la famille (1 à 4), la sous-famille (A à F), l'iso-enzyme (numéro ou

éventuellement lettre) et enfin l'allèle (numéro). L'isoforme principale de tout le système est ainsi appelée CYP 3A4. Elle contribue au métabolisme d'environ 25 % des médicaments. Chaque substrat est concerné plus particulièrement par certaines isoformes.

Isoformes du cytochrome P450 et médicaments (exemples)

- CYP-1A2 : caféine, théophylline, imipramine, 17-bêta-œstradiol. Induit par le tabac.
- CYP-2C9 : phénytoïne, sulfamides hypoglycémisants, ibuprofène, warfarine, diclofénac, losartan, tolbutamine.
- CYP-2C19 : oméprazole, diazépam, imipramine.
- CYP-2D6 : codéine, dextrométorphane, certains antidépresseurs (imipramine, desipramine, clomipramine, paroxétine, etc.), neuroleptiques, bêta-bloquants (propranolol, métoprolol, etc.), halopéridol, propafénone. Inhibé par la quinidine.
- CYP-2E1 : halothane.
- CYP-3A4 : testostérone, cortisol, progestérone, nifédipine, ciclosporine, érythromycine, lidocaïne, statines (simvastatine, lovastatine, etc.), quinidine, amiodarone, terfénadine, tamoxifène, éthynil-œstradiol, midazolam, clozapine, antagonistes des canaux calciques, etc. Inhibé par les imidazolés et les macrolides.

Chacune de ces isoformes correspond à un gène qui peut présenter une variabilité allélique. Chaque individu possède donc son propre équipement enzymatique. Cette variabilité est à l'origine de différences individuelles dans le métabolisme des médicaments. C'est ainsi, par exemple, que le facteur de variabilité du CYP3A4 est de 10 % chez le sujet sain.

L'activité du système peut être appréciée par plusieurs tests : demi-vie plasmatique d'élimination de l'antipyrine (cette substance est oxydée et sa disparition est d'autant plus rapide que l'activité enzymatique est grande), oxydation de la débrisoquine (CYP 2D6), élimination urinaire du 6 β -hydroxy-cortisol (métabolite mineur oxydé du cortisol), élimination urinaire de l'acide D-glucorique. Malheureusement, ces substances ne rendent compte chacune que de l'activité de certaines isoformes et n'ont pas une valeur générale.

Le système microsomial est également capable d'intervenir dans les désalkylations, les désaminations, les déshalogénations, les époxidations (par contre, les glucorono et sulfo-conjugaisons ne font pas appel à lui).

4.4.1.2. Enzymes non microsomiales

Des enzymes non microsomiales sont réparties dans un grand nombre de tissus.

Les principales sont des oxydases (alcool-déshydrogénase), la xanthine-oxydase, les mono-amino-oxydases, les enzymes des conjugaisons et les estérases.

4.4.2. Variations de l'activité des systèmes enzymatiques

4.4.2.1. Facteurs de variation

L'activité du réticulum endoplasmique est influencée par de nombreux facteurs :

- les uns sont innés :

- espèce : la nature et l'activité des enzymes diffèrent avec l'espèce et parfois au sein de l'espèce animale avec la souche considérée. Ceci entraîne des variations dans le métabolisme des médicaments qui rendent difficiles les extrapolations d'un animal à l'autre et en particulier la prévision du comportement d'une substance chez l'homme à partir des résultats de l'expérimentation animale
- sexe : chez le rat, une partie de l'activité des enzymes microsomiales est sous la dépendance de l'hormone mâle. L'existence de phénomènes analogues chez l'homme, n'est pas certaine
- génétique : de nombreux systèmes enzymatiques varient selon les allèles présents chez l'individu.

C'est ce facteur génétique qui, pour un être humain donné, est le plus important. Comme nous l'avons vu, le nombre des isoformes des enzymes qui métabolisent les médicaments est extrêmement élevé. L'identification des allèles d'un individu permettrait théoriquement de prévoir la manière dont il métaboliserait le médicament que l'on souhaite lui administrer, d'en adapter la posologie et, dans certains cas, de l'éviter si des réactions nocives étaient possibles. La technologie en développement des micropuces génomiques pourrait être utilisée dans ce but. Il s'agit cependant là de prospective. Il n'est d'ailleurs pas assuré que le procédé soit utile en routine, sauf cas particuliers.

C'est cependant l'expression phénotypique qui compte en pratique. De fait, actuellement, c'est le phénotype que l'on détermine pour certains médicaments (voir chapitre 2.5.) plutôt que le génotype.

On distingue ainsi des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs lents accumulent la molécule, sont plus sujets aux effets toxiques et moins sensibles aux effets thérapeutiques des médicaments administrés sous forme de précurseurs. Les métaboliseurs ultra rapides, à l'inverse, peuvent ne pas présenter de réponse thérapeutique. Cette notion est cependant à nuancer car elle est relative à une isoforme et aux substances qu'elle métabolise. Un individu donné peut être métaboliseur rapide pour un médicament et lent pour un autre.

Le polymorphisme génétique du métabolisme oxydatif comprend trois phénotypes : les métaboliseurs lents, les métaboliseurs intermédiaires ou rapides et les métaboliseurs ultra rapides.

A titre d'exemple, une isoforme du cytochrome P450, dénommée CYP2D6, est contrôlée par un gène autosomique dont un allèle récessif entraîne une inactivité enzymatique en cas d'homozygotie présente chez 5 à 10 % des caucasiens (métaboliseurs lents). Or, cette enzyme déméthyle la codéine en morphine, métabolisme indispensable à son effet antalgique. Chez ces patients, la codéine se montre peu ou pas efficace contre la douleur.

- les autres sont acquis :

- âge : le réticulum endoplasmique est immature à la naissance. Dans les premiers jours de vie, le nouveau-né n'est pas capable de métaboliser correctement certains médicaments et substances physiologiques qui risquent de s'accumuler et d'atteindre des concentrations dangereuses
- facteurs pathologiques : malnutrition et hépatopathie
- la grossesse, la saison, la composition qualitative de l'alimentation paraissent également intervenir
- l'administration de substances chimiques ou de médicaments peut accroître (induction) ou diminuer (inhibition) l'activité enzymatique.

En pratique, l'induction et l'inhibition enzymatiques nécessitent une attention particulière.

4.4.2.2. Induction enzymatique

L'administration d'une substance étrangère à l'organisme peut être suivie d'une synthèse accrue de l'enzyme qui la dégrade. La substance est alors catabolisée plus rapidement. C'est l'induction enzymatique. Ceci concerne les enzymes microsomales. Seules certaines substances sont inductrices : médicaments, mais aussi insecticides, pesticides, hydrocarbures carcinogènes... Le phénomène est très général et la vie moderne expose en permanence au contact avec de tels dérivés, même en dehors d'un traitement médical.

L'inducteur augmente inégalement les activités des différents isocytocromes : certains beaucoup, d'autres peu, d'autres pas du tout. Chaque inducteur a ainsi un profil d'induction. Avec un même inducteur, l'intensité de l'induction est variable. Le système est plus ou moins sensible selon différents facteurs : les uns constitutionnels (génétique, âge), les autres acquis (grossesse, alimentation), les autres environnementaux (saisons).

Lorsque l'activité d'une forme de cytochrome augmente, toutes les substances qu'il dégrade voient leur catabolisme accéléré.

On a cherché à apprécier l'importance de l'induction par la pratique des tests mentionnés ci-dessus (demi-vie de l'antipyrine, éliminations de l'acide glucorique ou du 6 β hydroxycortisol). Etant donné ce qui précède sur les profils et la relative (non) spécificité de l'induction, les résultats dépendent du cas particulier et ces tests n'ont pas une valeur générale. Finalement, seule la mesure des paramètres d'élimination de la substance avant et après induction, rend compte de l'induction.

L'induction enzymatique est progressive et réversible ; elle disparaît lorsque cesse le contact avec l'inducteur.

L'intérêt du phénomène est considérable (cf. chapitre 2.5.). Deux phénomènes importants peuvent, dans certains cas, s'expliquer ainsi :

- la répétition des administrations d'un inducteur entraîne sa disparition plus rapide de l'organisme et donc diminue la durée et l'intensité de ses effets. C'est un phénomène de tolérance
- si deux médicaments sont administrés ensemble, l'induction peut expliquer certaines interactions entre eux. Supposons que l'un deux, A, soit un inducteur ; l'induction étant non spécifique, il est possible que le catabolisme de l'autre, B, soit accéléré ; deux cas sont envisageables :
 - si le catabolisme de B se traduit par une inactivation, l'efficacité du médicament B sera diminuée
 - si au contraire ce catabolisme conduit à des métabolites actifs, l'administration simultanée des deux substances entraîne un accroissement des effets de B, et parfois de sa toxicité (métabolites réactifs néocrosants ou cancérigènes) !

L'induction enzymatique en soi n'est pas un phénomène favorable ou défavorable. Il pourra aussi bien faciliter la disparition d'un médicament que d'un toxique ou l'apparition d'une nécrose que de radicaux cancérigènes. Tout dépend de l'inducteur, de son profil et des substrats. De plus, chaque sujet possède constitutionnellement un taux de base de chacun des isocytocromes, ce qui pourrait expliquer certaines susceptibilités individuelles.

**PRINCIPAUX INDUCTEURS ENZYMATIQUES
d'activité démontrée chez l'homme**

| | |
|-----------------------------|--|
| Anticonvulsivants | Phénobarbital ++ Phénytoïne + Carbamazépine |
| Anti-inflammatoires | Aminopyrine Phénylbutazone |
| Antifongiques | Griséofulvine |
| Antibiotiques | Rifampicine + |
| Anticoagulants | Warfarine |
| Stupéfiants | Alcool + Marijuana |
| Produits industriels | Diphényles polychlorés et polybromés Dioxane |
| Hormones | Progestérone |
| Pesticides | D. D. T. + |
| Hydrocarbures polycycliques | Tabac + Coaltar (goudrons) Viandes grillées (barbecues) Choux |
| Tranquillisants | Méprobamate |
| Hypnotiques | Barbituriques ++ Méthaqualone Glutéthémide |
| Analeptiques | Nicétamides |
| Diurétiques | Spironolactones (?) |
| Anticholestérolémians | Oméprazole |
| Antirétroviraux | Ritonavir |

4.4.2.3. Inhibition enzymatique

Si de nombreux médicaments sont des inhibiteurs d'enzymes diverses, l'inhibition des enzymes du catabolisme des substances étrangères à l'organisme est peu intéressante en thérapeutique. Elle peut être produite par certaines substances chimiques dont le chef de file est le SKF 525 A, mais aussi par certains médicaments. Elle est toujours partielle et ne porte

que sur certaines enzymes variables avec l'inhibiteur. Elle est souvent suivie d'une phase plus brève de rebond pendant laquelle l'activité enzymatique est accrue.

Lorsqu'un médicament est administré en même temps qu'un inhibiteur de son système de dégradation, deux cas peuvent se présenter :

- si son catabolisme se traduit par une inactivation, ses effets seront augmentés et prolongés (il peut même devenir dangereux !)
- si au contraire, il est actif par ses métabolites, ses effets seront diminués.

**INHIBITEURS ENZYMATIQUES
d'activité démontrée chez l'homme**

Antibiotiques

Macrolides

Antihistaminiques

Cimétidine

Jus de pamplemousse

4.4.2.4. Compétition

Soient deux médicaments (ou deux substances) dégradés par une même enzyme. S'ils sont administrés en même temps, l'un d'entre eux, celui qui a l'affinité la plus grande pour l'enzyme ou la concentration la plus forte, est catabolisé en priorité. Les effets de l'autre sont alors prolongés. Il y a compétition.

Xénobiotiques, aliments, médicaments modifient l'activité enzymatique et peuvent influencer le métabolisme d'un médicament donné.

L'induction ou l'inhibition enzymatiques peuvent (mais pas toujours) entraîner des modifications de l'activité d'un médicament ayant des conséquences cliniques.

Consultez la documentation !

Voir aussi :

Chapitre 2.4.

Interactions et incompatibilités

Chapitre 2.5.

Variations des effets ; variations des réponses

CHAPITRE 1.5.**ELIMINATION DES MEDICAMENTS**

Les médicaments sont éliminés par l'organisme suivant divers émonctoires qui forment les « voies d'élimination » des médicaments. La substance initiale et chacun de ses métabolites sont éliminés séparément.

N.B. : le terme de disparition sera utilisé ici pour l'ensemble formé du métabolisme et de l'élimination des médicaments. C'est ce que l'on entend parfois par élimination qui est alors l'ensemble du métabolisme et de l'excrétion.

1. ELIMINATION RENALE

Les reins sont les principaux organes d'élimination. La condition essentielle de passage dans les urines, milieu aqueux dépourvu de protéines, est l'hydrosolubilité. La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent celle-ci et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire. Les mécanismes d'élimination urinaire des médicaments sont similaires à ceux des substances physiologiques (figure 1.5.-1).

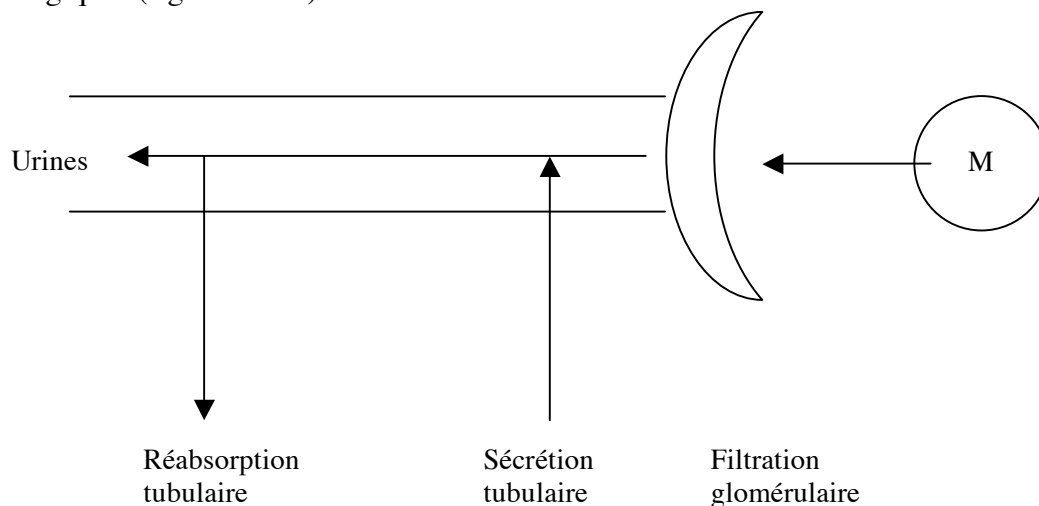


figure 1.5.-1 : élimination rénale. - M médicament.

1.1. Filtration glomérulaire

C'est une simple diffusion passive par filtration. Les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000 passent dans le filtrat. C'est le cas de la fraction libre des médicaments dans le plasma (la fraction liée aux protéines n'est pas filtrée, donc plus la molécule est liée, plus la filtration est lente).

Ce phénomène est fonction de l'état du glomérule et du flux sanguin rénal ; il est mesuré par la clairance de la créatinine endogène. En pratique, on se contente du dosage de la créatinémie et on calcule la clairance par la formule de COCKCROFT qui tient compte de l'âge :

$$\text{clairance (ml/mn)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids/créatinémie (micromoles/l)} \times A$$

A = 0,80 chez l'homme

A = 0,85 chez la femme

1.2. Sécrétion tubulaire

Au niveau du tubule proximal, deux systèmes indépendants peuvent rejeter dans l'urine certains médicaments par transport actif :

- le système d'élimination des acides forts (anions) : l'élimination par cette voie peut être inhibée par compétition. Les « uricoéliminateurs » (type probénéside) sont des substances qui présentent une très forte affinité pour ce système qui les élimine en priorité : l'élimination des autres anions est entravée, ils persistent plus longtemps dans l'organisme
- le système d'élimination des bases (cations).

L'élimination tubulaire rénale active fait appel au système de la P glycoprotéine (P_{gp}) et à des « transporteurs d'efflux apicaux ».

1.3. Réabsorption tubulaire

Le tubule rénal peut réabsorber certains médicaments selon deux mécanismes d'importance très inégale, diffusion non ionique surtout, diffusion facilitée ou transport actif accessoirement.

1.3.1. Diffusion non ionique

La diffusion non ionique intéresse les acides et les bases faibles. La paroi tubulaire se conduit comme une barrière lipidique pouvant être traversée par des molécules liposolubles et non ionisées. En raison de la filtration glomérulaire préalable, le gradient de concentration et le passage transpariétal s'établissent toujours dans le sens urine-plasma.

Si le plasma présente un pH quasi-constant, le pH urinaire est susceptible de fortes variations. Or, il conditionne le pourcentage d'ionisation des acides et bases faibles ; plus celui-ci sera élevé et moins le médicament sera susceptible d'être réabsorbé. Par exemple : un acide faible en milieu alcalin est fortement ionisé ; la fraction ionisée ne peut pas franchir la paroi tubulaire, reste dans l'urine et est éliminée : donc, l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles et inversement, l'acidification l'entrave (figure 15-2). A l'opposé, l'élimination des bases faibles est accrue par l'acidification des urines tandis qu'elle est diminuée par leur alcalinisation.

On peut modifier largement le pH urinaire en administrant des acidifiants (chlorhydrate d'arginine, acide phosphorique) ou des alcalinisants (bicarbonate de sodium), donc influencer l'élimination de ces médicaments (essentiellement acides et bases de pKa compris entre 5 et 8). Ces notions sont utilisées dans le traitement de certaines intoxications.

A l'inverse, les molécules polaires ne sont pas réabsorbées et sont éliminées.

1.3.2. Diffusion facilitée et transport actif

De nombreuses substances physiologiques (glucose, acides aminés, acide urique) sont ainsi réabsorbées par le tubule rénal. Quelques rares médicaments sont capables d'utiliser ces mêmes systèmes.

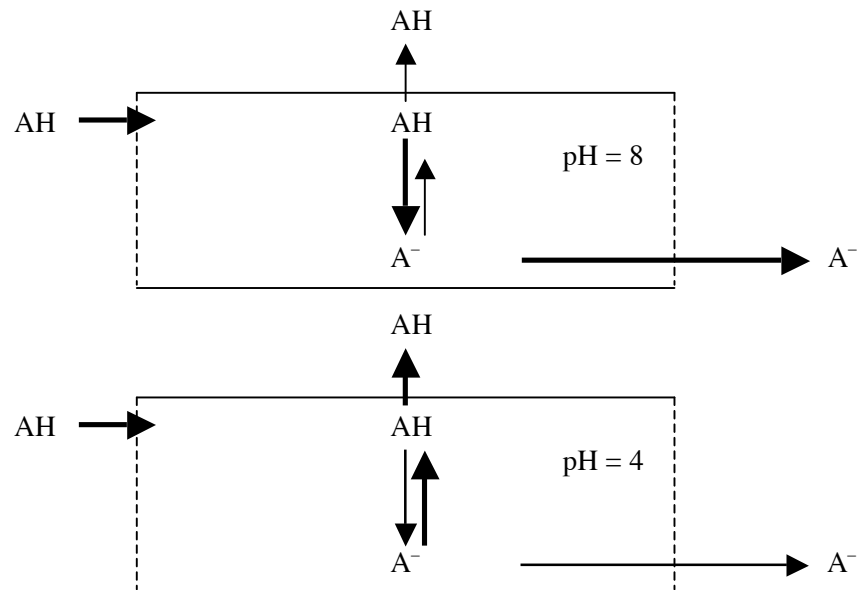


figure 1.5.-2 : élimination urinaire, influence du pH urinaire (exemple) - cas d'un acide faible. L'alcalinisation des urines favorise l'élimination, son acidification l'entrave.

En pratique, l'état fonctionnel du rein s'apprécie grâce à la clairance de la créatinine endogène.

Chez l'insuffisant rénal, la posologie des médicaments éliminés par voie rénale dépend de la valeur de la clairance de la créatinine endogène.

Consultez la documentation !

2. ELIMINATION BILIAIRE

Le médicament est éliminé par le foie dans la bile sous forme intacte ou bien souvent après avoir été métabolisé ou conjugué. Parvenu dans l'intestin, il peut entrer dans un cycle entéro-hépatique.

2.1. Conditions

L'élimination biliaire n'est en règle que partielle (exceptions : vert d'indocyanine, rifamycines).

Il faut que :

- le poids moléculaire soit important, au minimum 300
- la molécule soit amphipathique, c'est-à-dire qu'elle comporte à la fois une partie polaire fortement hydrosoluble et une partie lipophile.

2.2. Mécanismes

Les étapes successives du passage du médicament du plasma dans la bile sont complexes.

En règle générale, le médicament traverse l'hépatocyte :

- au pôle vasculaire de la cellule hépatique, les processus de captation sont multiples (diffusion non ionique ou, pour certains produits, diffusion facilitée et transport actif)
- dans l'hépatocyte, le médicament peut être stocké ; la possibilité de fixation sur les protéines cytoplasmiques expliquent que certaines substances se concentrent fortement dans le foie. Le médicament peut être aussi métabolisé ou conjugué. Il peut revenir dans le plasma par un processus inverse de la captation. Il peut enfin être transporté d'un pôle à l'autre de la cellule, dans certains cas grâce à des protéines de transport
- au pôle biliaire, le médicament est rejeté dans le canalicule par des mécanismes actifs (la concentration biliaire est habituellement supérieure à la concentration parenchymateuse), tels le système de la P glycoprotéine (Pgp). On décrit quatre types :
 - le mécanisme de transport des sels biliaires (ce phénomène est à la base de la majeure partie de la cholérèse par effet osmotique) et des stéroïdes en général
 - le mécanisme de transport des acides forts (anions) d'un pK inférieur à 5 ; il intéresse de nombreuses substances dont les glycurono- et sulfo-conjugués
 - le mécanisme de transport des bases fortes (cations) intéressant, par exemple, les ammoniums quaternaires
 - le mécanisme de transport des glucosides neutres (exemple : ouabaïne). Des phénomènes de compétition sont possibles
- dans le canalicule, puis au niveau de la vésicule et des voies biliaires :
 - des phénomènes de réabsorption partielle ne sont pas exclus
 - des transporteurs d'efflux apicaux, le système de la P glycoprotéine peuvent rejeter des substances ou leurs métabolites.

2.3. Cycle entéro-hépatique

Les substances éliminées par la bile gagnent l'intestin.

Elles peuvent ensuite :

- soit être éliminées dans les selles directement ; c'est le cas des substances les plus fortement polaires
- soit être réabsorbées lorsqu'elles remplissent les conditions de l'absorption intestinale.

Cas particulier : les conjugués sont souvent hydrolysés par des enzymes d'origine bactérienne, libérant ainsi les substances initiales moins hydrosolubles et capables donc de franchir la barrière intestinale. Dans ce cas, apparaît un cycle entéro-hépatique qui prolonge la présence du médicament dans l'organisme (figure 1.5.-3).

L'existence d'un cycle entéro-hépatique augmente la durée d'action d'un médicament.

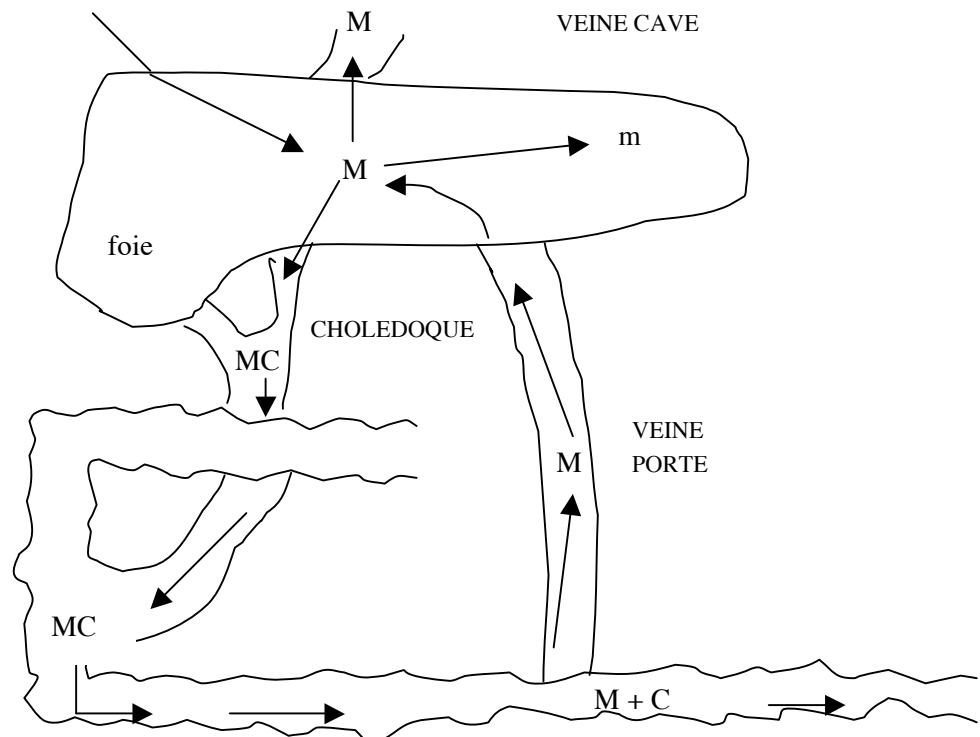


figure 1.5.-3 : cycle entéro-hépatique - M médicament, m métabolite, C conjugué, MC médicament conjugué.

3. ELIMINATION RESPIRATOIRE

L'élimination respiratoire des médicaments concerne les substances volatiles (c'est-à-dire à forte tension de vapeur) qui sont rejetées dans l'air expiré. Il peut s'agir du médicament lui-même ou d'un de ses métabolites ; il n'est pas forcé qu'il ait été administré par voie pulmonaire ni sous forme gazeuse.

L'élimination se fait par diffusion passive à travers la paroi alvéolaire en fonction des différences de pressions partielles entre le plasma et le gaz alvéolaire. L'expiration rejetant la vapeur médicamenteuse à l'extérieur, sa pression partielle dans l'alvéole tend constamment à diminuer et l'équilibre à se rompre. Suivant le gradient, le médicament est ainsi rejeté à l'extérieur. Le processus peut être long pour les produits très solubles dans le plasma.

4. ELIMINATION PAR LES GLANDES MAMMAIRES

L'élimination des médicaments par les glandes mammaires présente des risques particuliers :

- en cas d'allaitement, les médicaments ainsi rejetés peuvent intoxiquer le nourrisson
- les produits administrés au bétail en médecine vétérinaire peuvent être insidieusement absorbés par l'homme avec les produits laitiers.

Le passage du plasma dans le lait se fait par filtration à travers les pores de la membrane épithéliale pour les substances d'un poids moléculaire inférieur à 200 (urée, alcool, nicotine...) et par diffusion non ionique pour les autres. Le lait étant légèrement plus acide que le plasma (pH = 6,5, dans l'espèce humaine), les bases faibles ont tendance à s'y concentrer, à l'inverse des acides faibles. La forte teneur du lait en matières grasses explique de plus que les substances très lipophiles s'y dissolvent en grandes quantités.

5. AUTRES VOIES D'ELIMINATION

Les autres voies d'élimination des médicaments n'ont, sauf cas d'espèce, que peu d'importance pratique. Les quantités rejetées sont toujours faibles.

Les glandes salivaires éliminent électivement les métaux (liséré de BURTON de leurs intoxications chroniques), certains alcaloïdes (diagnostic du dopage des chevaux de course), certains antibiotiques (macrolides). Ces substances peuvent être ensuite avalées.

Les prélèvements de salive ne sont pas invasifs et peuvent être facilement répétés. Il est donc très tentant de les utiliser pour le contrôle des traitements. Pour cela, il faut qu'il y ait une corrélation étroite entre les taux plasmatiques et salivaires chez tous les sujets. Malheureusement, pour de multiples raisons, il en est rarement ainsi.

Les glandes sudoripares, lacrymales, bronchiques, génitales, éliminent le même type de substances mais en faibles quantité ; les glandes bronchiques éliminent les iodures.

Les phanères concentrent certains métaux et métalloïdes (arsenic) ainsi qu'un antibiotique (griséofulvine).

L'estomac rejette les bromures et certains alcaloïdes (morphine).

Le gros intestin élimine certains métaux lourds, ce qui peut entraîner des rectites. On trouve en outre dans les selles des substances administrées par voie orale et non absorbées ainsi que des métabolites éliminés par la bile.

| | | |
|---------------------------------------|-----------------------|---|
| Autres chapitres à consulter : | Chapitre 6.08. | P glycoprotéine |
| | Chapitre 6.02. | Intoxications médicamenteuses aiguës |

CHAPITRE 1.6.**PHARMACOCINETIQUE**

La pharmacocinétique étudie le devenir des médicaments dans l'organisme en fonction du temps.

Ce devenir résulte des différents processus précédemment décrits : absorption, distribution, transformation, élimination. Ils vont maintenant être envisagés d'un point de vue quantitatif, c'est-à-dire mathématique.

La pharmacocinétique repose sur la détermination expérimentale des quantités ou des concentrations de médicaments (ou de métabolites) présents dans le sang, les tissus ou les *excreta*. A partir de ces mesures et d'hypothèses adaptées, peuvent être élaborés des modèles mathématiques décrivant la destinée du médicament dans l'organisme.

Chez l'animal, l'étude de la pharmacocinétique permet de prévoir ce qui se passera chez l'homme avant les essais cliniques. Cependant, le devenir d'un médicament varie d'une espèce à l'autre et il ne permet jamais que des extrapolations (ou qui doivent rester prudentes).

Chez l'homme, les modèles pharmacocinétiques servent à déterminer les conditions d'utilisation du médicament, les précautions à prendre, les incidences des associations et à adapter les posologies chez un patient donné.

Pour que la pharmacocinétique ait un sens (et une utilité) en clinique, il faut que soit satisfait le postulat que les concentrations au site d'action (et les effets qui en résultent) peuvent être représentées (c'est-à-dire sont dans une relation simple) par les concentrations dans un site de prélèvement aisé (sang surtout, urines ou salive parfois). Ce postulat est dans la plupart des cas à peu près satisfait. Il est évidemment indispensable de vérifier qu'il en est bien ainsi.

La cinétique des effets doit être en relation simple avec la pharmacocinétique.

Sinon, la pharmacocinétique perd tout intérêt clinique ; il en est ainsi par exemple dans le cas d'effets retardés ou rémanents. On appelle ces relations, des relations PK/PD (en anglais, *pharmacokinetics/pharmacodynamics*).

A remarquer enfin que lorsqu'on parle d'effets, il peut aussi bien s'agir de l'effet thérapeutique que d'effets nocifs et que la pharmacocinétique peut être intéressante pour assurer l'un ou pour prévenir les autres.

1. METHODES D'ETUDE

1.1. Méthodes morphologiques

Les méthodes morphologiques permettent de situer une substance à un moment donné. Elles font appel à l'utilisation de molécules marquées par un isotope radioactif.

On emploie de petits animaux, habituellement des souris. Au moment désiré après l'injection du produit, l'animal est sacrifié par congélation dans l'azote liquide ce qui permet l'interruption immédiate de tous les processus métaboliques.

On peut alors obtenir des images macroscopiques ou microscopiques de la distribution du médicament :

- l'autoradiographie consiste à pratiquer, grâce à un microtome spécial, une coupe sagittale de l'animal entier. La tranche obtenue est placée sur un film radiographique qui est impressionné par la radioactivité des molécules médicamenteuses. Les organes contenant le produit apparaissent ainsi sur les clichés
- l'autohistoradiographie consiste à pratiquer des coupes histologiques dans un organe puis, par un procédé analogue, à faire impressionner par celles-ci un film photographique. L'examen de celui-ci au microscope montre la localisation des molécules radioactives à l'intérieur du tissu.

Ces procédés sont essentiellement qualitatifs. Ils permettent de situer la substance mais ne donnent qu'une idée grossière des quantités contenues dans chaque organe. Ils ne distinguent pas le médicament intact de ses métabolites, si ceux-ci contiennent l'élément marqué. Ils constituent un « instantané », de la destinée du produit à un moment donné. En répétant l'examen à des intervalles convenables, on peut en suivre le déroulement dans le temps.

1.2. Méthodes physicochimiques

Les méthodes physicochimiques permettent d'une part l'isolement et l'identification des métabolites, d'autre part le dosage du médicament (et de ses métabolites).

Les prélèvements portent sur le plasma, l'urine, la bile ou encore, chez l'animal, sur les tissus qui sont broyés et homogénéisés.

L'isolement des métabolites est effectué grâce aux différentes techniques de chromatographie. Leur identification est un problème difficile et fait appel aux techniques modernes de détermination des structures.

Les dosages permettent la détermination des concentrations du médicament (ou de ses métabolites) dans les différents tissus. Ceux des molécules marquées sont habituellement aisés mais ne sont praticables qu'en expérimentation. La plupart des médicaments sont dosables par les méthodes physicochimiques classiques (divers types de chromatographie, spectrophotométrie de masse, spectrofluorimétrie,). Pour un certain nombre de substances, la radio-immunologie et surtout l'immuno-enzymologie donnent des résultats rapides et précis compatibles avec les besoins cliniques.

1.3. Méthodes mathématiques : l'analyse compartimentale

L'analyse compartimentale permet d'établir des « modèles » mathématiques à partir des courbes de concentrations du médicament dans le sang (les urines et les tissus éventuellement) en fonction du temps. Les modèles doivent permettre de retrouver les résultats expérimentaux à partir d'expressions mathématiques. Ils constituent des représentations possibles de la réalité ; on adopte le plus simple compatible avec l'expérience.

Cette méthode repose sur l'idée que le médicament se situe dans un ou plusieurs compartiments, espaces virtuels dans lesquels il est instantanément réparti de manière homogène. Il s'échange avec les autres compartiments ou s'élimine d'une manière identique (au point de vue cinétique) en tout point de ce compartiment. Les compartiments n'ont pas forcément de réalité anatomique précise : ce sont des espaces de diffusion virtuels. On peut calculer le volume du compartiment ; il est le plus souvent fictif.

Les compartiments sont placés en série ou en parallèle. L'administration se fait dans l'un d'eux, l'élimination à partir de l'un ou de plusieurs d'entre eux. Leur disposition définit différents modèles, dont deux (monocompartimental et bicompartimental, voir ci-dessous) correspondent à la plupart des cas rencontrés en pratique.

L'analyse des données cinétiques, le calcul des paramètres, la validation des modèles font appel au calcul mathématique. On dispose de logiciels à cette fin, mais ils sont tributaires des hypothèses faites sur le modèle à suivre.

Les modèles ne sont qu'une « apparence » dont l'intérêt est de permettre des prédictions qui faciliteront l'usage correct du médicament. Ils ne constituent pas la vérité, mais une description de celle-ci. Plusieurs modèles peuvent décrire la même cinétique. Plus on multiplie les prélèvements et plus la technique mathématique permet de compliquer le modèle, donc de décrire de plus près la réalité biologique. Ainsi s'est développée une pharmacocinétique de plus en plus sophistiquée et de plus en plus abstraite. Toutefois en clinique on n'a besoin que de modèles simples, « robustes ». Il est inutile de raffiner un modèle complexe si cela ne change rien à l'utilisation du médicament. On est donc revenu en pratique à des notions simples ayant des applications thérapeutiques, qui, en fait, sont en nombre limité.

2. ADMINISTRATION UNIQUE

L'administration unique est le cas le plus simple de la pharmacocinétique :

- en expérimentation, elle permet de déterminer les paramètres de la destinée du médicament et d'en déduire ses modalités d'utilisation (voies d'administration, rythme, posologie, etc.)
- en clinique, elle est utile pour préciser les valeurs individuelles dans le cas où leurs variations sont importantes et ont une incidence thérapeutique.

2.1. Voie intraveineuse

En cas d'administration intraveineuse, la substance active est placée directement dans le sang. On admettra que ceci est instantané pour la totalité de la quantité injectée (*bolus*). Il n'y a pas de phase d'absorption.

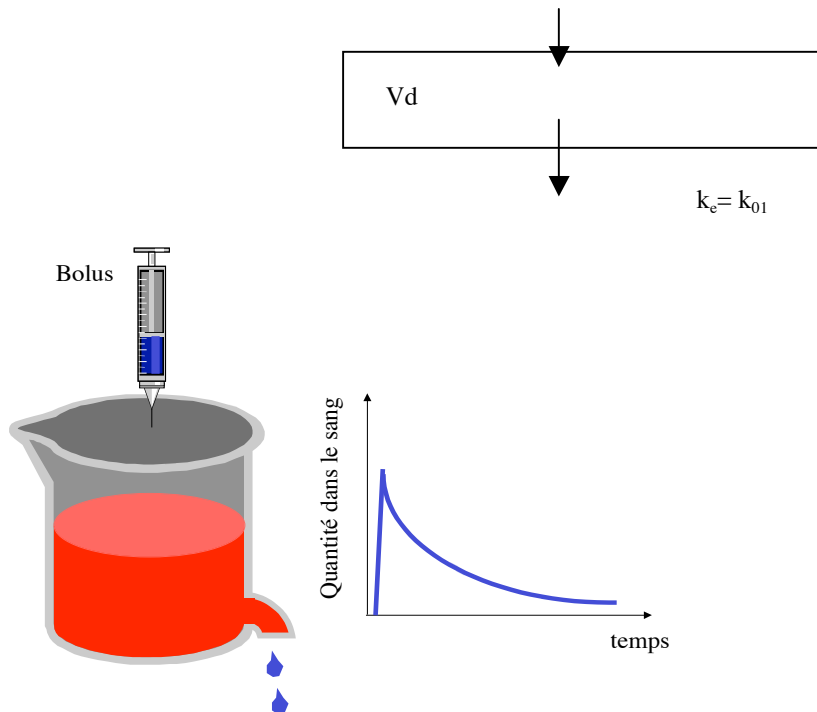
2.1.1. Courbes de concentration plasmatique

On mesure périodiquement la concentration plasmatique du produit inchangé. Elle décroît progressivement (elle ne peut pas augmenter puisque tout le produit est immédiatement dans le sang). En règle, deux cas seulement se rencontrent.

2.1.1.1. Modèle monocompartmental

Lorsqu'on analyse la courbe de décroissance concentration plasmatique en fonction du temps, on constate qu'elle correspond mathématiquement à une courbe exponentielle unique (figure 1.6-1). On interprète ceci en admettant que la substance s'est instantanément répandue dans le volume total qu'elle peut occuper. Par la suite, elle continuera à occuper ce volume tant qu'il y en aura dans le corps. Ce volume est un espace de diffusion instantanée à tout moment (sans préjuger de sa nature) ; c'est donc un compartiment et ici il n'y en a qu'un. C'est le modèle monocompartmental : le médicament est injecté dans le compartiment unique et il disparaît à partir de ce compartiment.

Ici, le seul processus visé est la disparition de la substance hors de ce compartiment expliquant la décroissance de la courbe. On appelle cette disparition l'élimination du médicament. En cinétique, cela correspond à tous les processus de disparition à la fois, élimination proprement dite hors de l'organisme plus métabolisation (transformations en métabolites et conjugués), ce qui compte, c'est ce qui reste en molécule initiale.



L'hypothèse de base définit les modèles ou cinétiques linéaires :
 les échanges à partir d'un compartiment sont proportionnels à tout moment
 à la quantité de substance contenue dans ce compartiment.

Mathématiquement, l'hypothèse de base se traduit par l'équation différentielle :

$$\frac{dQ}{dt} = -k_e Q$$

Q : quantité de substance contenue dans le compartiment à l'instant t

dQ/dt : vitesse de variation de la concentration

k_e : constante de proportionnalité, ici appelée constante d'élimination = k₀₁

On a accès expérimentalement aux concentrations. Le volume du compartiment étant constant, on peut remplacer les quantités par les concentrations. Soit en intégrant :

$$C = C_0 e^{-k} e^t$$

où apparaît la constante d'intégration C_0 qui n'est autre que la concentration à l'instant initial $t = 0$

ou encore :

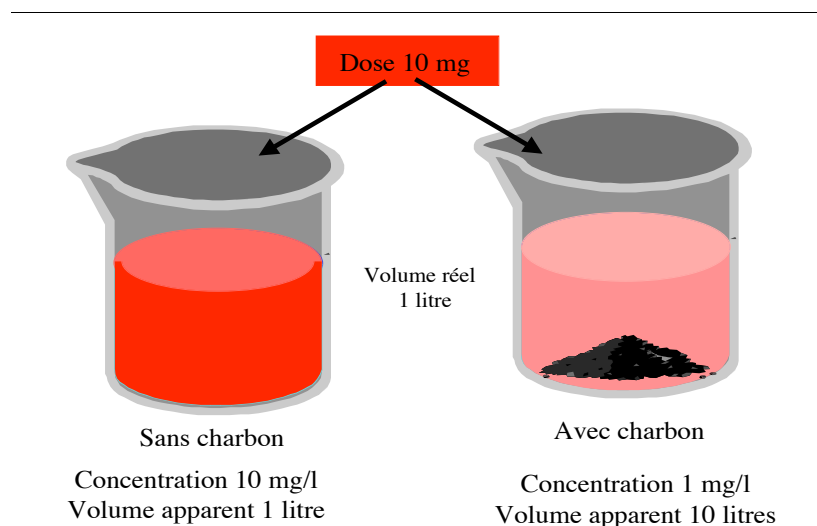
$$\log C = -k_e t + \log C_0$$

équation linéaire qui se traduit sur du papier semi-logarithmique, par une droite (figure 1.6-1).

On peut donc calculer graphiquement C_0 , concentration fictive qui correspond à l'injection et la diffusion instantanée de la totalité de médicament Q_0 dans le compartiment unique. D'où :

$$Q_0 = V_d \times C_0$$

V_d est le volume du compartiment ; on l'appelle « volume apparent de distribution ». Il n'a pas de signification anatomique ! Il peut atteindre des valeurs très supérieures au volume même de l'organisme : c'est le volume qu'occuperait la substance s'il avait partout la même concentration que dans le plasma. La seule condition posée en effet jusqu'à présent est que les échanges soient instantanés entre tous points du compartiment, ce qui entraîne qu'il soit homogène au point de vue cinétique, mais ne nous apprend rien sur sa structure (c'est une « boîte noire »).



volumes de distribution - la concentration est mesurée dans la phase liquide (représentation du plasma) et le charbon qui absorbe le médicament, est l'image du compartiment tissulaire.

Voyons les deux cas extrêmes :

- si le médicament est fortement hydrosoluble et de poids moléculaire élevé, il restera confiné dans le seul compartiment vasculaire. Le volume de distribution sera égal au volume plasmatique ; il vaudra 0,06 l/kg

- si, à l'inverse, le médicament est fortement lipophile ou s'il s'accumule fortement dans un tissu particulier, sa concentration plasmatique sera très faible. En conséquence, son volume de distribution très élevé pourra atteindre jusqu'à 500 l/kg !

Si le volume de distribution vaut 0,05 l/kg, il correspond au plasma, 0,20 l/kg à l'eau extra-cellulaire, 0,50 l/kg à l'eau totale de l'organisme ; s'il est supérieur à 2 l/kg, il y a stockage dans un tissu.

Ceci admis, V_d est une constante, caractéristique de la substance. A tout instant, on a la relation :

$$Q = V_d \times C$$

Q : quantité restant contenue dans l'organisme

C : concentration plasmatique.

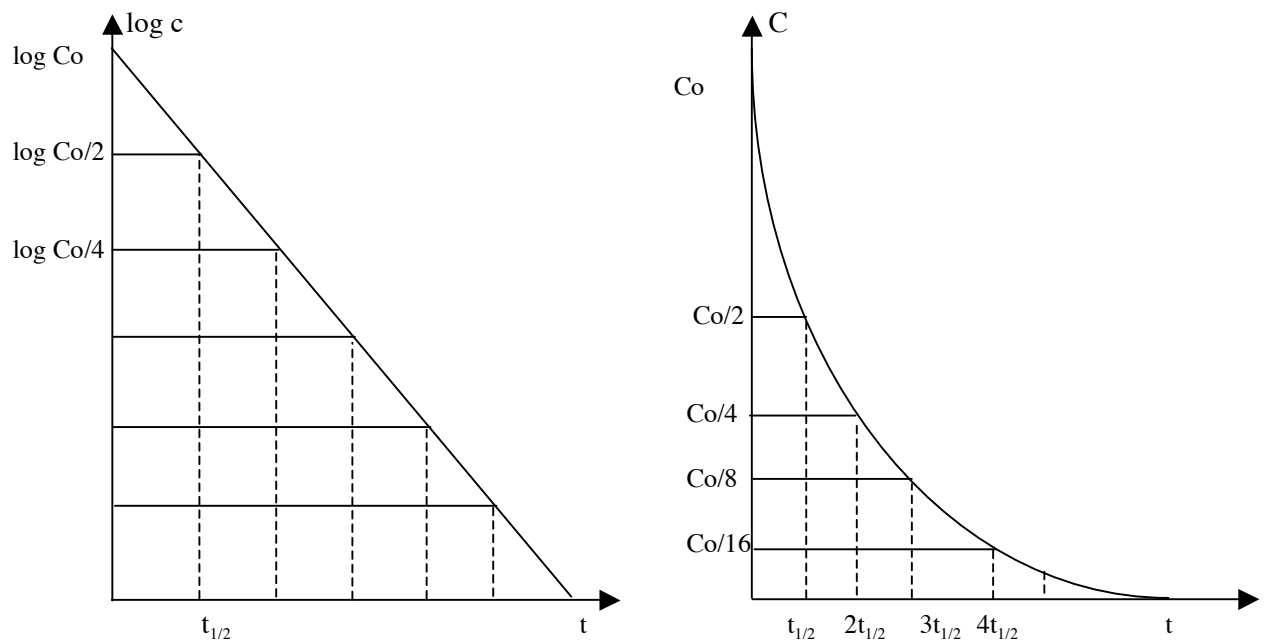


figure 1.6-1 : administration iv unique, modèle monocompartimental, concentrations plasmatiques - à gauche, coordonnées normales (exponentielle) ; à droite, coordonnées semi-logarithmiques (droite). En ordonnée, les concentrations sont celles du médicament non transformé.

Considérons un instant t_1 et la concentration plasmatique correspondante C_1 . Au bout de combien de temps, la concentration sera-t-elle égale à la moitié de C_1 ?

à l'instant t_1 $\log C_1 = -k_e t_1 + \log Co$

à l'instant t_2 $\log \frac{C_1}{2} = -k_e t_2 + \log Co$

soit par soustraction : $k_e (t_2 - t_1) = \log C_1 - \log \frac{C_1}{2} = \log 2$

avec $t_{1/2} = t_2 - t_1$ $t_{1/2} = \frac{\log 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e}$

$t_{1/2}$ est donc une constante. C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié. On l'appelle demi-vie plasmatique d'élimination (couramment et improprement demi-vie du médicament). Elle est indépendante de Q_0 , c'est-à-dire de la dose administrée.

Si la cinétique est linéaire,
la demi-vie d'élimination est indépendante de la dose administrée.

La fraction éliminée au bout d'un temps donné ne dépend que de la demi-vie d'élimination. Elle est de 50 % par définition au bout d'une demi-vie. Elle est de 97 % au bout de cinq demi-vies, ce qui fait que l'on considère en pratique que la substance est éliminée du plasma au bout de cinq demi-vies d'élimination.

| t | Fraction éliminée |
|----------------------------------|-------------------|
| $t = t_{1/2}$ | 0,5 |
| $t = 2t_{1/2}$ | 0,75 |
| $t = 3t_{1/2}$ | 0,87 |
| $t = 4t_{1/2}$ | 0,94 |
| $t = 5t_{1/2}$ | 0,97 |
| $t = 6t_{1/2}$ | 0,98 |
| $t = 7t_{1/2}$ | 0,99 |
| $t = 8t_{1/2}$ | 0,996 |
| $t = 9t_{1/2}$ | 0,998 |

2.1.1.2. Modèle bicompartimental

Lorsqu'on analyse la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques, on y distingue parfois deux phases. La phase tardive, la plus longue, est mathématiquement simple ; c'est une exponentielle. A la phase précoce, les concentrations plasmatiques sont plus élevées et décroissent plus vite que ne le voudrait cette exponentielle prolongée jusqu'à l'origine des temps. Mais si on soustrait les concentrations calculées à partir de cette exponentielle tardive des concentrations réelles, les points résultants s'alignent sur une exponentielle précoce (en coordonnées semi-logarithmiques sur une droite, figure 1.6.-2).

Mathématiquement, on peut donc décomposer la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques en deux exponentielles. A la phase précoce les deux exponentielles se superposent, mais l'une d'entre elles étant de pente plus forte, à la phase tardive, il n'en subsiste qu'une. La courbe réelle est donc une addition d'exponentielles :

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

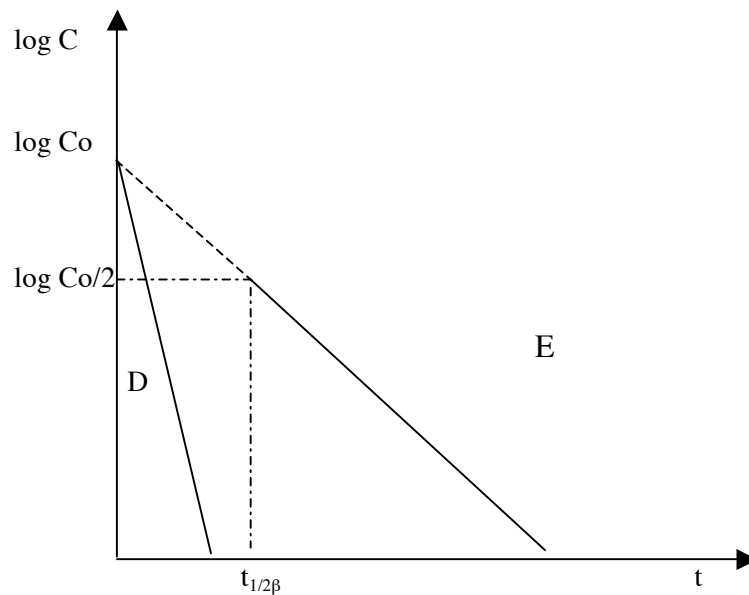


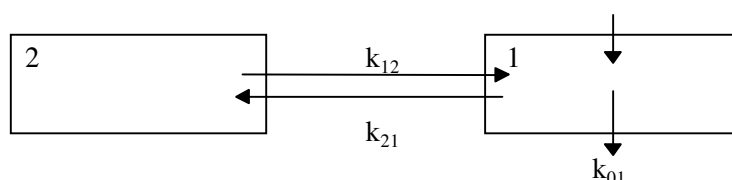
figure 1.6.-2 : administration iv unique, modèle bicompartimental, concentrations plasmatiques - coordonnées semi-logarithmiques. D phase de distribution, E phase d'élimination. C_0 concentration à l'origine. $t_{1/2\beta}$ demi-vie plasmatique d'élimination.

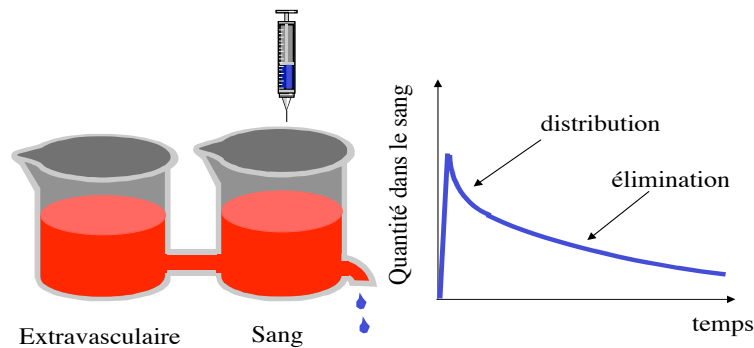
La phase tardive correspond au processus d'élimination (défini dans le cas précédent).

Pendant la phase précoce, ce processus est évidemment initié dès le premier instant, mais il s'y superpose un autre qui accélère la décroissance initiale des concentrations. Ce processus est une fuite hors du plasma vers les tissus, la diffusion. Donc après injection et répartition instantanée de l'intégralité de la dose administrée dans le plasma, le médicament diffuse dans les tissus tandis que commence l'élimination.

Les concentrations décroissent rapidement. La diffusion étant terminée (l'équilibre étant atteint entre les compartiments), seule l'élimination persiste. Les concentrations plasmatiques décroissent alors beaucoup plus lentement. Cette décroissance s'accompagne d'une décroissance parallèle des taux tissulaires en fonction des équilibres réciproques décrits aux chapitres précédents.

Du point de vue de la modélisation, ceci correspond à deux compartiments : l'un central, l'autre périphérique ou profond. Le compartiment central comprend le plasma et les tissus richement vascularisés avec lesquels les échanges sont instantanés : l'administration et l'élimination se font à ce niveau. Le compartiment profond comprend les autres tissus avec lesquels les échanges se font lentement.





Les échanges entre compartiments dépendent de constantes de vitesse. Selon l'hypothèse fondamentale, ils sont proportionnels à la concentration du médicament dans le compartiment quitté. La concentration Q_1 dans le compartiment central varie selon l'équation différentielle :

$$\frac{dQ_1}{dt} = -k_{12} Q_2 - (k_{21} + k_{01}) Q_1$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = -k_{21} Q_1 - k_{12} Q_2$$

A partir de ces équations on trouve l'expression :

$$C_1 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

C_1 : concentration dans le compartiment central

A, B, α, β : paramètres complexes exprimables en fonction des constantes de vitesse. Ce sont ces paramètres qui sont en fait déterminés graphiquement ou mathématiquement à partir des courbes expérimentales.

$Ae^{-\alpha t}$ représente le processus de diffusion et $Be^{-\beta t}$ celui d'élimination.

On retrouve à partir de maintenant les paramètres d'élimination définis au paragraphe précédent : demi-vie d'élimination, constante d'élimination, volume apparent de distribution. On doit parler de demi-vie plasmatique d'élimination ou demi-vie β (en pratique, lorsqu'on dit demi-vie, c'est improprement à celle-ci que l'on se réfère !).

On a alors :

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{k_e}$$

On définit de même des paramètres de distribution et une demi-vie de distribution. Vu la brièveté de cette phase, ils n'ont habituellement pas d'importance en pratique clinique.

2.1.2. Clairances

On peut définir le processus d'élimination en termes de clairance, volume de plasma épuré entièrement de la substance considérée (ici le médicament) dans l'unité de temps.

La clairance est une constante caractéristique du produit : elle exprime l'intensité du processus d'épuration. On l'appellera clairance corporelle totale, C_T (en ml/min).

Donc à l'instant t :

$$C_T \times C = \frac{dQ}{dt}$$

dQ/dt : quantité disparaissant dans l'intervalle dt (à la limite, vitesse de disparition)

C : concentration à l'instant t

d'où :

$$C_T \times C = \frac{dQ}{dt} = k_e Q = k_e V_d C$$

et :

$$C_T = k_e V_d$$

$$C_T = \frac{0,693 V_d}{t_{1/2}}$$

Si la cinétique d'une substance est linéaire, elle est caractérisée par trois constantes reliées par l'équation précédente :

- la demi-vie plasmatique d'élimination $t_{1/2}$
- le volume de distribution (du compartiment central) V_d
- et la clairance corporelle totale C_T .

La clairance corporelle totale exprime l'élimination dont dépend la concentration plasmatique en fonction de :

$$C = \frac{k_e Q}{C_T}$$

La clairance peut être calculée expérimentalement à partir de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

En intégrant l'équation :

$$C_T \times C = \frac{dQ}{dt}$$

on obtient :

$$C_T = \frac{Q_0}{ASC}$$

Q_0 : dose administrée

ASC : « aire sous la courbe » de décroissance des concentrations plasmatiques en fonction du temps ; elle ne dépend que de la quantité de médicament entrée dans le plasma.

La seule clairance qui puisse être mesurée directement est la clairance rénale puisque le recueil des urines permet de connaître la quantité éliminée par cette voie. La clairance rénale d'un médicament peut prendre des valeurs extrêmes, de moins d'un ml/min à 700 ml/min, maximum physiologique du flux rénal. On a alors :

$$\text{Clairance totale} = \text{clairance rénale} + \text{clairance non rénale.}$$

Si l'élimination sous forme intacte par les autres voies est négligeable (ce qui est souvent le cas), la clairance non rénale est due aux processus de transformation tous confondus. On l'appellera clairance métabolique. Elle peut alors être ainsi estimée :

$$\text{Clairance métabolique} = \text{clairance totale} - \text{clairance rénale.}$$

Dans des cas pathologiques, la cinétique de la substance peut être perturbée et les paramètres modifiés. Il n'y a augmentation des concentrations plasmatiques par rapport au normal (donc danger) que si C_T diminue. Cela dépend des variations du rapport $Vd/t_{1/2}$, dont les termes peuvent rester identiques, changer dans le même sens ou en sens inverse : la clairance évolue comme le rapport.

2.1.3. Epuration

Au niveau d'un organe, l'épuration dépend de la quantité de médicament y arrivant (donc du débit sanguin) et de l'efficacité du mécanisme de prélèvement (ou épuration) :

2.1.3.1. Epuration rénale

Le débit sanguin rénal reste toujours important (sauf en cas de collapsus). Le facteur limitant est le passage à travers le filtre glomérulaire.

La clairance rénale d'un médicament varie parallèlement à la clairance glomérulaire (appréciée par la clairance à la créatinine).

2.1.3.2. Epuration hépatique

La clairance dépend du débit sanguin hépatique et de l'épuration propre de la substance :

clairance hépatique : débit sanguin hépatique (ml/mn) × coefficient d'épuration hépatique

Le coefficient d'épuration varie de 0 à 1 :

$$Cl_h = D_{sh} \times E_h$$

L'épuration de la substance comporte son métabolisme et l'élimination biliaire :

$$Cl_h = Cl_{mh} + Cl_b.$$

La détermination directe de l'extraction hépatique demande la mesure des concentrations dans les sangs afférent et efférent ; elle est donc inaccessible en pratique courante.

Lorsque l'épuration est forte ($E_h > 0,7$, effet de premier passage important), la clairance dépend essentiellement du débit sanguin hépatique et de ses variations.

Lorsque l'épuration hépatique est faible ($E_h < 0,3$), c'est elle qui compte et la clairance hépatique dépend peu ou pas du débit sanguin hépatique. Malheureusement, il n'existe pas de relation univoque entre l'état fonctionnel hépatique et l'épuration des médicaments (ni de test biologique simple pour l'apprécier !).

2.2. Voie orale

Il faut tenir compte ici des phénomènes complexes initiaux constituant la phase d'absorption : libération du principe actif à partir de la forme galénique, dissolution du principe actif dans le liquide intestinal, franchissement de la barrière intestinale, franchissement du barrage hépatique.

Les courbes de concentrations plasmatiques ont une forme en cloche, dissymétrique (figure 1.6.-3).

Elles sont d'abord croissantes car l'absorption n'est pas instantanée mais constitue à la première phase le processus principal : l'absorption l'emporte sur la diffusion et l'élimination. Elles passent par un maximum, appelé pic de concentration : l'élimination équilibre l'absorption. Enfin, elles décroissent car l'élimination l'emporte sur l'absorption.

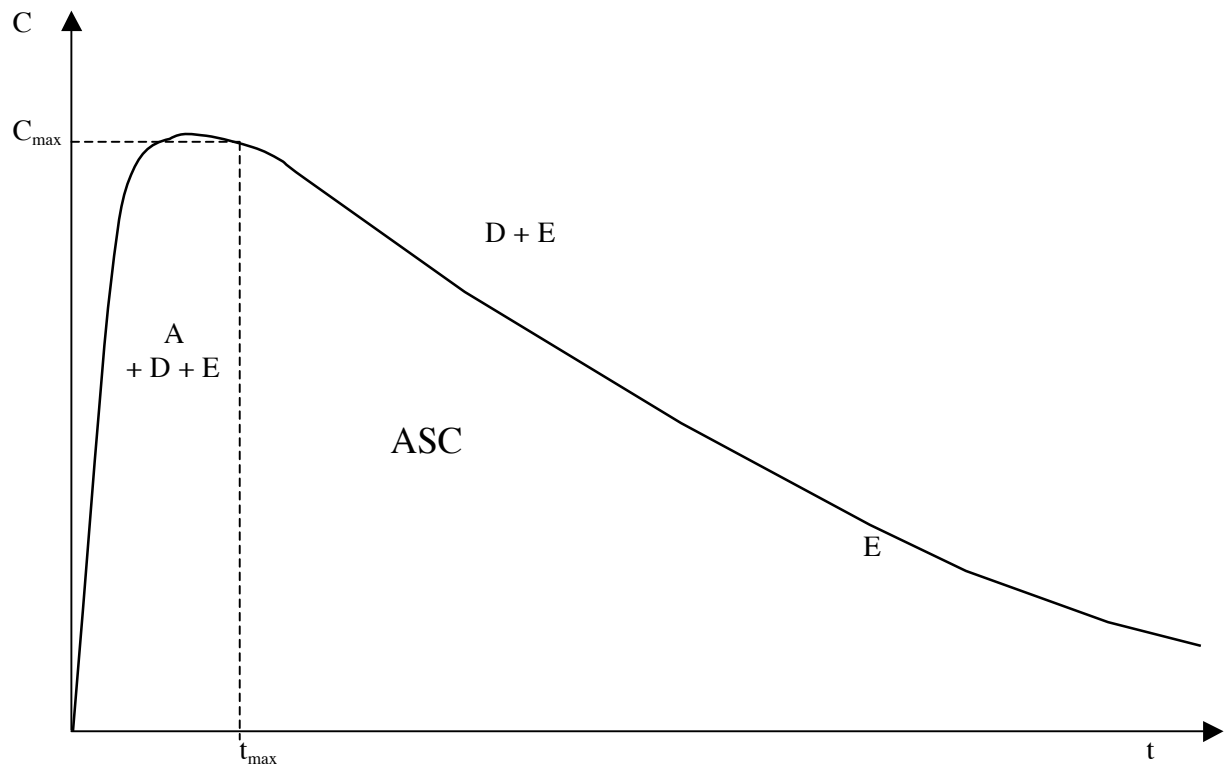


figure 1.6.-3 : administration unique, voie orale, concentrations plasmatiques - A phase d'absorption, D phase de distribution, E phase d'élimination, ASC aire sous la courbe, C_{max} concentration maximale (pic), t_{max} horaire du pic.

Mathématiquement, chacun de ces processus correspond à une exponentielle : la courbe est une somme de trois exponentielles (en fait, il est souvent difficile de mettre expérimentalement en évidence la phase de diffusion par voie orale). On peut donc définir des paramètres d'absorption, en particulier une demi-vie d'absorption et une constante d'absorption.

Les paramètres d'élimination sont calculés, à la phase tardive, lorsque seul ce processus persiste. Il n'y a aucune raison pour que celui-ci dépende de la voie d'administration. Donc, les paramètres d'élimination non plus.

La demi-vie β d'élimination est indépendante de la voie d'administration.

Les phénomènes d'absorption peuvent empêcher tout ou partie du médicament de parvenir dans le plasma (rejet dans les selles, mauvaise libération à partir de la forme galénique, transformation dans l'intestin ou dans le foie). On désigne en particulier sous le nom d'effet de

premier passage, l'inactivation initiale de tout ou partie de la dose administrée, lors du franchissement de la paroi intestinale et du foie.

2.3. Autres voies

Les autres voies présentent des cinétiques similaires avec des phases d'absorption, de diffusion et d'élimination (figure 1.6.-4). Cette dernière étant toujours la même, l'intérêt de l'étude ne porte que sur l'absorption représentée par la biodisponibilité.

Par exemple, par voies intramusculaire ou sous-cutanée, l'absorption sera en règle totale, mais la détermination de C_{max} et t_{max} est intéressante pour situer la rapidité et la durée d'action par rapport aux autres voies. Par voie rectale, par contre, le pourcentage absorbé est un paramètre important (mais soumis à de fortes variations individuelles !) ; le calcul de t_{max} permet de savoir si cette voie peut bien être considérée comme semi retard.

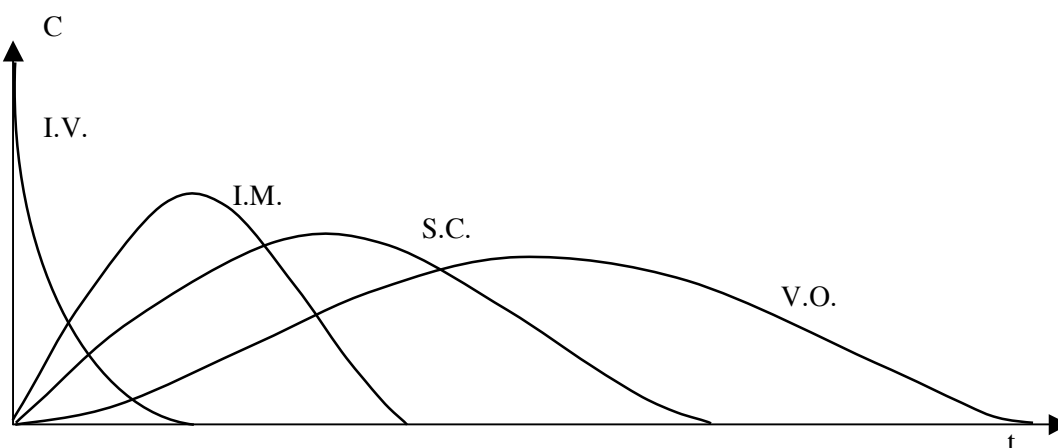


figure 1.6-4 : administration unique, diverses voies, concentrations plasmatiques.

2.4. Biodisponibilité

On appelle biodisponibilité (voir chapitre 1.2.) d'un médicament le rapport entre la quantité de principe actif atteignant la circulation sanguine générale et la quantité administrée. On y associe la vitesse avec laquelle il l'atteint et la concentration maximale obtenue. Elle est donc exprimée par trois paramètres.

Le rapport des quantités est exprimé par un pourcentage. Par définition, la biodisponibilité par voie intraveineuse est égale à 100 % (absorption totale).

La biodisponibilité absolue d'un produit (pour une voie d'administration donnée) est le pourcentage de substance active atteignant la circulation par cette voie. Cette quantité est proportionnelle à la surface comprise entre les axes de coordonnées et la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (c'est la définition de l'intégrale !), appelée ASC « aire sous la courbe ». On fait donc le rapport des ASC obtenues après administration par voie intraveineuse et par l'autre voie.

L'ASC est déterminée expérimentalement. On montre que l'on a $ASC = Q_0/C_t$, ce qui permet de calculer la clairance.

On ne peut pas toujours injecter le produit par voie intraveineuse. On prend alors une forme de référence par voie orale (par exemple une forme liquide qui donne la meilleure biodisponibilité). On appelle biodisponibilité relative, la biodisponibilité d'une autre forme par

rapport à celle-ci. En effet, la biodisponibilité peut varier considérablement selon la forme et pour la même forme selon le fabricant.

La vitesse d'arrivée dans le plasma est estimée par deux paramètres : la concentration maximale atteinte ou pic de concentration, C_{\max} , et l'instant où elle est atteinte, t_{\max} . En règle, C_{\max} est d'autant plus élevé que t_{\max} est faible et réciproquement. Il est à remarquer que l'absorption peut être ralentie (t_{\max} long) sans que le pourcentage absorbé soit obligatoirement réduit.

En cas d'administration par une autre voie que la voie intraveineuse, trois paramètres sont à considérer :

la biodisponibilité, la concentration maximale et l'horaire de celle-ci.

Ainsi lorsque deux spécialités contiennent le même principe actif (génériques), sont administrées par la même voie, que ces trois paramètres restent dans une marge de variation tolérable (fixée arbitrairement à 20 %) et que ces variations sont acceptables, en pratique clinique, on admet qu'elles auront des effets biologiques similaires, donc que l'on peut les employer indifféremment en thérapeutique. On dit qu'elles sont bio-équivalentes.

L'égalité des biodisponibilités garantit la bio-équivalence.

3. ADMINISTRATIONS REPETEES

3.1. Administrations continues

Dans le cas des perfusions intraveineuses, le médicament est administré de manière continue. Les quantités contenues dans le plasma et, par le jeu des équilibres, dans les tissus, vont progressivement augmenter (figure 1.6.-5). En même temps, les processus de transformation et d'élimination croissent en proportion d'après l'hypothèse fondamentale. Il arrive un moment où la vitesse de perfusion est égale à la vitesse de disparition. Les quantités (et les concentrations) dans le plasma (et dans les tissus) sont constantes : c'est le plateau (de la courbe) ou état d'équilibre. La concentration plasmatique atteinte à ce moment est égale à la vitesse de perfusion divisée par la clairance totale (ce qui entre est égal à ce qui sort) :

$$C_p = \frac{I}{C_T}$$

C_p : concentration du plateau, en mg/ml ou C_{ss} « steady state »

I : vitesse de perfusion en mg/mn

C_T : clairance totale en ml/mn.

D'une personne à l'autre, la concentration d'équilibre est inversement proportionnelle à la clairance. Chez un malade donné :

La hauteur du plateau ne dépend que de la vitesse de perfusion et lui est proportionnelle.

Doubler la vitesse de perfusion revient à doubler la concentration d'équilibre.

Le temps au bout duquel le plateau est atteint est indépendant de la vitesse de perfusion (à un processus d'entrée à la vitesse constante, s'oppose un processus de sortie exponentiel). Il ne dépend que de la constante d'élimination. En pratique on peut considérer qu'il est d'environ cinq demi-vies d'élimination (95 % = 3,32 $t_{1/2}$; 99 % = 6,64 $t_{1/2}$).

Le temps mis pour atteindre le plateau ne dépend que de la demi-vie d'élimination et vaut environ cinq demi-vies d'élimination.

A l'arrêt de la perfusion, la courbe des concentrations décroît selon la phase d'élimination, identique à celle de la vie intraveineuse directe.

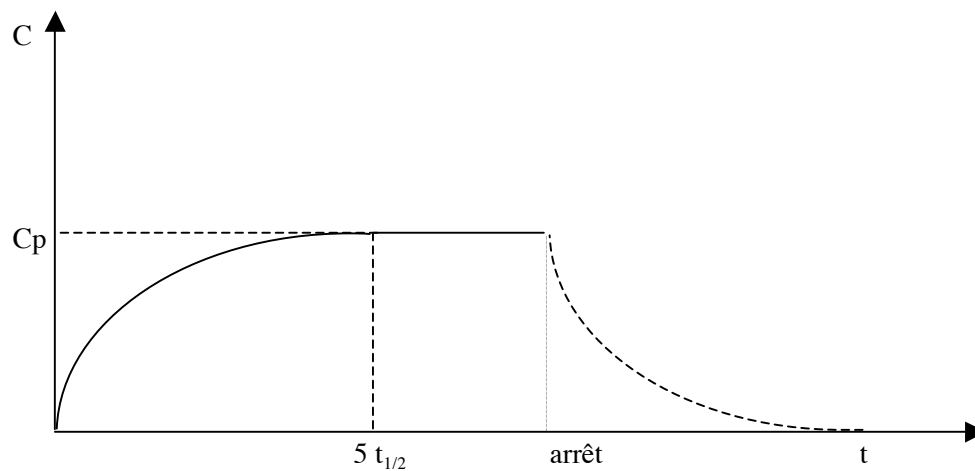


figure 1.6-5 : administration continue (perfusion) - C_p concentration à l'équilibre (plateau), $t_{1/2}$ demi-vie plasmatique d'élimination. I vitesse de perfusion. Cl_T clairance corporelle totale.

3.2. Administrations multiples

3.2.1. Cinétiques stationnaires

C'est le cas habituel en clinique (figure 1.6.-6). La seconde administration survient alors qu'une certaine quantité de substance est encore présente dans l'organisme (sinon on retomberait dans le cas de l'administration unique) ; la concentration plasmatique n'est pas nulle. Le pic de concentration va donc monter plus haut que la première fois. La courbe de décroissance se situe plus haut dans l'échelle des concentrations. La troisième administration surviendra alors que la concentration plasmatique est plus haute que lors des administrations précédentes et ainsi de suite. Cependant, la vitesse de disparition croît avec les concentrations. La progression se fait donc moins vite. Il arrive un moment où les oscillations se maintiennent entre une concentration maximale et une concentration minimale. On parle d'état d'équilibre.

Le thérapeute règle les administrations de manière à ce que la concentration minimale soit suffisante, supérieure au seuil d'efficacité et que la concentration maximale soit inférieure à la concentration dangereuse. Les concentrations entre ces deux seuils constituent l'intervalle

thérapeutique. Le rapport entre les concentrations limites de l'intervalle (ou zone) thérapeutique est souvent appelé « index thérapeutique » ; plus il est faible, plus l'utilisation du médicament est délicate.

Pour maintenir en permanence les concentrations dans l'intervalle thérapeutique, on joue sur le rythme des administrations (τ , intervalle entre deux prises) et la dose de chaque prise, D . Les oscillations seront d'autant plus amorties que l'on emploiera de petites quantités rapprochées. Pour le confort du malade, on cherche au contraire à diminuer le nombre des prises en augmentant les doses. On utilise des moyennes pour faciliter les calculs :

- concentration moyenne entre le maximum et le minimum à l'équilibre C_p
 - dose moyenne administrée, c'est-à-dire, dose ramenée à l'unité de temps, $DR : D/\tau$
- et on applique, à l'équilibre, l'équation du plateau :

$$C_p = \frac{F \times DR}{C_T}$$

F : biodisponibilité (n'entre en ligne de compte que la quantité de substance arrivant dans le plasma).

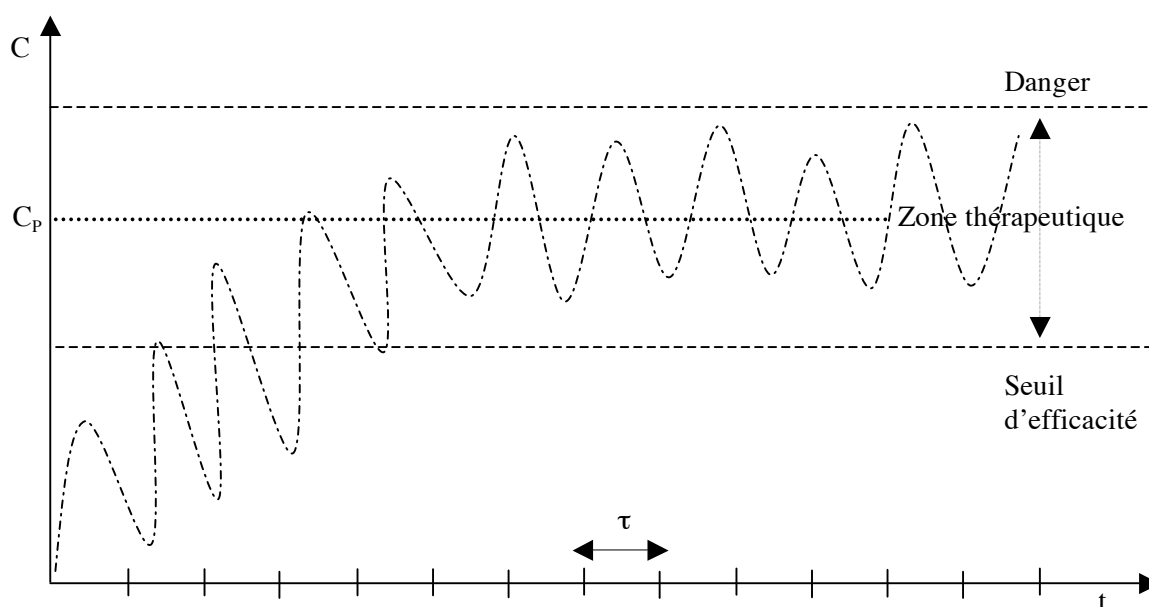


figure 1.6-6 : administrations répétées, concentrations plasmatiques. -----concentrations réelles, ... concentration moyenne à l'équilibre, τ intervalle entre deux administrations.

La concentration moyenne ne dépend à nouveau que de la dose moyenne administrée. Elle double si celle-ci double, etc. et lui est proportionnelle. Le temps mis à atteindre l'équilibre ne dépend que de la demi-vie d'élimination.

La diminution de la dose de prise diminue la concentration moyenne et l'amplitude des variations des concentrations, mais pas le temps mis pour atteindre l'état stationnaire.

Le délai pour atteindre l'état stationnaire et la concentration moyenne (à doses égales) augmentent avec la demi-vie (par exemple, en cas d'insuffisance rénale pour les médicaments à élimination rénale).

La diminution de la fréquence des administrations (à doses égales dans les 24 heures) augmente la concentration maximale et diminue la concentration minimale sans modifier la concentration moyenne (danger pour les produits à fenêtre thérapeutique étroite).

En cas d'administrations multiples :

- la concentration moyenne ne dépend que de la dose moyenne administrée,
- le temps mis à atteindre l'équilibre ne dépend que de la demi-vie d'élimination,
- l'importance des fluctuations (à dose moyenne égale) ne dépend que de l'intervalle entre les administrations.

On considère généralement que l'intervalle rationnel entre deux administrations pour éviter des fluctuations excessives est égal à une demi-vie. Dans ces conditions, la fluctuation correspond à un doublement de la concentration, ce qui est en général acceptable. L'habitude est de donner les médicaments en 2 à 4 prises, ce qui ne se justifie donc pas si la demi-vie est proche de 24 heures. Si elle est inférieure à 6 heures, le recours à une forme retard est souhaitable.

L'intervalle entre deux administrations est en règle d'une demi-vie d'élimination.

On parle de cinétique stationnaire lorsque la répétition des administrations, une fois l'équilibre atteint, ne modifie pas celui-ci.

3.2.2. Cinétiques non stationnaires

Il arrive que, une fois l'équilibre atteint, la répétition des administrations soit suivie de l'augmentation ou de la diminution des concentrations. On parle de cinétiques non stationnaires.

Ceci est dû à l'auto-inhibition ou à l'auto-induction des enzymes du métabolisme du médicament par celui-ci.

3.3. Dose de charge

Il importe parfois que le temps de latence avant d'obtenir des taux efficaces, ne soit pas trop long. Pour le raccourcir, on peut utiliser une dose de charge. On donne à la première administration une quantité importante du médicament, ce qui permet d'obtenir rapidement une concentration supérieure au taux minimum efficace. On entretient ensuite avec des prises moindres ou une perfusion continue.

La dose de charge n'est indiquée que pour des substances dont la demi-vie est élevée, en principe supérieure à 10 heures. Encore faut-il que le principe en soit cliniquement acceptable. On peut calculer approximativement la dose de charge par la formule :

$$DC = \frac{C_p \times V_d}{F}$$

C_p : concentration moyenne à l'équilibre

V_d : volume apparent de distribution

F : biodisponibilité

DC : dose de charge

3.4. Variations individuelles et thérapeutiques

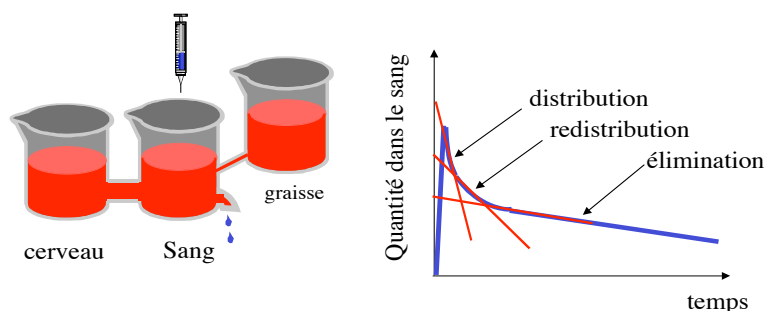
Les paramètres pharmacocinétiques sont caractéristiques d'un médicament. Cependant, ils sont sujets à des variations individuelles plus ou moins importantes. Un écart-type chez des sujets « normaux », correspond pour la plupart des substances à 20 % pour la biodisponibilité, 50 % pour la clairance totale et 30 % pour le volume de distribution. Ceci entraîne par rapport à la concentration moyenne théorique visée à l'équilibre, des concentrations moyennes réelles allant de 30 % à 270 % de celle-ci, ce qui est évidemment inacceptable pour des substances à faible index thérapeutique. Dans ce cas, il est indispensable de mesurer les concentrations plasmatiques pour ajuster les posologies. Quand c'est possible on détermine grâce à une administration test, les paramètres pharmacocinétiques du sujet et on ajuste la posologie à son cas individuel (suivi thérapeutique, cf. chapitre 5.5.).

Les paramètres pharmacocinétiques donnés par la documentation sont statistiques.

4. MODELES COMPLEXES

Les modèles envisagés ci-dessus permettent de traiter la plupart des cas pour les besoins de la pratique, même s'il ne s'agit que d'approximations. Il n'en est pas toujours ainsi et on peut être obligé de faire appel à des cinétiques plus complexes. Il s'agit de modèles :

- comportant plus de deux compartiments. Par exemple, il peut exister deux (ou plusieurs) compartiments profonds avec lesquels les échanges du compartiment central se font à des vitesses différentes. Ou encore des compartiments placés en série et non plus en parallèle



Modèle à 3 compartiments

- où l'administration ou l'élimination ne se font pas (exclusivement) à partir du compartiment central.

D'une manière générale, plus on dispose de points expérimentaux, plus on peut pousser l'analyse mathématique des courbes et plus on peut mettre en évidence de compartiments pour parfaire l'adéquation entre les courbes expérimentales et théoriques. On est limité en pratique

par le nombre de prélèvements possibles. Toutefois ces raffinements deviennent très vite sans incidence pratique. On voit ainsi se développer une cinétique théorique complexe qui s'éloigne de la cinétique utile à la clinique.

5. MODELES NON LINEAIRES

Dans certains cas, l'hypothèse fondamentale de proportionnalité des échanges à la quantité contenue dans le compartiment, n'est pas vérifiée. C'est le cas lorsque le processus en cause est saturable. Lorsque le seuil de saturation est dépassé, la vitesse devient constante et indépendante de la concentration :

$$\frac{dQ}{dt} = -k$$

k : constante

On dit que l'on a affaire à une cinétique non linéaire ou d'ordre 0 puisque ici, $k = kQ^0$ (les cinétiques linéaires sont d'ordre 1, $kQ = kQ^1$).

C'est le cas des mécanismes de passage avec transporteur et surtout celui des transformations enzymatiques saturables (on remarquera qu'en dessous du seuil de saturation, la cinétique reste linéaire).

Dans ce cas, les équations établies ci-dessus ne sont plus valables ; on a maintenant :

$$Q = -kt + Q^0$$

donc :

$$t_{1/2} = \frac{Q^0}{2k}$$

$t_{1/2}$ n'est plus une constante. La demi-vie d'élimination augmente avec la dose. Inversement, la clairance totale diminue avec la dose. Le produit disparaît plus lentement, le temps mis à atteindre l'équilibre s'allonge. De même lorsqu'on augmente les doses, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre (ou le plateau) augmente proportionnellement plus que la dose. C'est pourquoi on parle aussi de « cinétique dose dépendante ».

Les cinétiques non linéaires sont doses dépendantes :

- la demi-vie plasmatique d'élimination augmente avec la dose,
- la clairance corporelle totale diminue avec la dose,
- le temps mis à atteindre l'équilibre augmente avec la dose.

Ces médicaments sont évidemment plus délicats à utiliser que ceux qui suivent une cinétique linéaire.

II PARTIE

EFFETS DES MEDICAMENTS : PHARMACODYNAMIE

REPONSES AUX MEDICAMENTS

Ce que les médicaments font à l'organisme

CHAPITRE 2.1.

EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

1. NOTION D'EFFET PHARMACODYNAMIQUE

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ».

Un médicament provoque un ou plusieurs effets pharmacodynamiques, pour des doses qui peuvent être différentes.

Un médicament possède :

- un effet principal, utilisé en thérapeutique
- des effets secondaires (latéraux), qui sont utiles ou indifférents ou gênants ou nuisibles.

Un même effet pharmacodynamique peut être provoqué par plusieurs médicaments ; l'ensemble de ces médicaments constitue une famille pharmacologique (figure 2.1.-1).

Une famille pharmacologique est constituée par l'ensemble des médicaments ayant un effet pharmacodynamique commun.

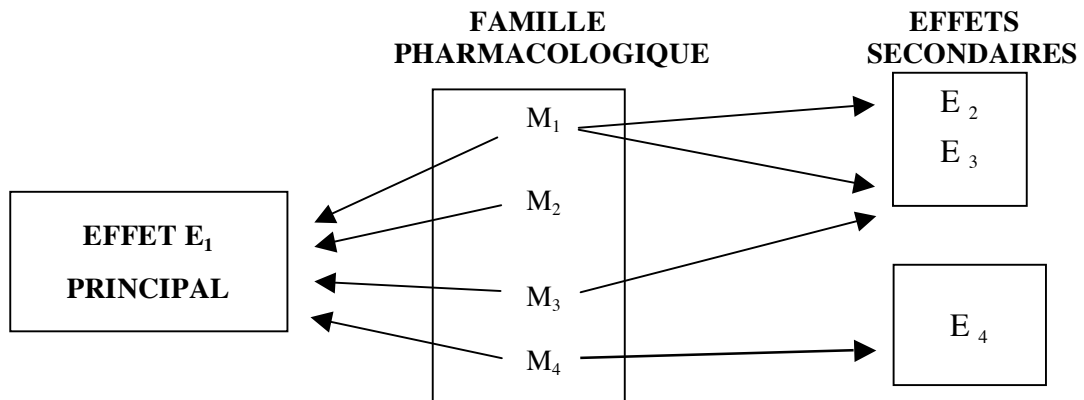


figure 2.1-1 : familles pharmacologiques - Les membres d'une famille pharmacologique ont en commun l'effet principal tandis que les effets secondaires peuvent différer selon les substances. M₁... médicaments, E₁... effets pharmacodynamiques.

2. MECANISMES D'ACTION

Les structures sur lesquelles les médicaments agissent sont appelées « cibles ».

2.1. Action par fixation spécifique

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme : *corpora non agunt nisi fixata* (EHLICH). Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques.

La structure moléculaire sur laquelle se fixe le médicament est appelée « récepteur ».

Remarque : le terme de récepteur est ambigu. Il est pris ici dans une acception large, celle d'une molécule qui fixe un médicament, quelle qu'elle soit chimiquement ou fonctionnellement.

2.1.1. Fixation sur une protéine

Dans la plupart des cas, la fixation s'effectue sur une protéine. Il peut s'agir de :

- récepteurs : les récepteurs (cf. 3.1.) sont des protéines particulières qui font partie des systèmes physiologiques de communication intercellulaire (transmission de l'information).
Remarque : le terme récepteur est pris ici dans son sens restrictif
- enzymes : les médicaments peuvent :
 - activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques). Leur action peut être réversible ou irréversible
 - détourner l'activité enzymatique. C'est le cas des anti-métabolites, faux substrats qui ressemblent au substrat physiologique et qui prennent sa place, mais les produits de la réaction sont inactifs
- transporteurs : les transporteurs sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires. On distingue :
 - des transports passifs (transporteurs, pour un ion ou une molécule dans un sens ; symporteurs, pour plusieurs ions ou molécules ; antiporteurs, pour des échanges d'ions ou de molécules)

- des transports actifs, avec dépense d'énergie (pompes). C'est la cible de médicaments qui activent ou inhibent leur fonctionnement
- canaux ioniques : les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire
- protéines de la structure cellulaire : comme la tubuline, rarement.

2.1.2. Fixation sur le génome

Des médicaments peuvent se fixer sur le génome (ADN, ARN, protéines associées).

Ils peuvent moduler l'expression génétique. Certains peuvent empêcher la prolifération cellulaire. Cette fixation peut être aussi responsable de l'effet mutagène ou cancérigène de certains d'entre eux.

2.1.3. Autres sites de fixation

Certains rares médicaments se fixeraient ailleurs que sur des protéines ou des nucléotides, par exemple sur les lipides membranaires ou les sels de calcium de la trame osseuse.

2.2. Sans fixation dans l'organisme

Ces médicaments agissent grâce à leurs propriétés physiques (volume, pouvoir couvrant, etc.) ou en modifiant celles du milieu extra cellulaire (pouvoir osmotique, équilibre acido-basique, équilibre électrolytique, etc.). Les structures chimiques peuvent être très différentes pour un même effet.

2.3. Action sur des organismes étrangers

Certains médicaments agissent sur des organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons). Les mécanismes d'action sont semblables à ceux énumérés ci-dessus.

3. THEORIE DES RECEPTEURS

3.1. Définition

On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

La notion de récepteur est généralisable à toute substance pharmacologique, physiologique ou xénobiotique qui se fixe sur une structure fonctionnelle de l'organisme. Ces substances sont des « ligands » dont les médicaments sont un cas particulier.

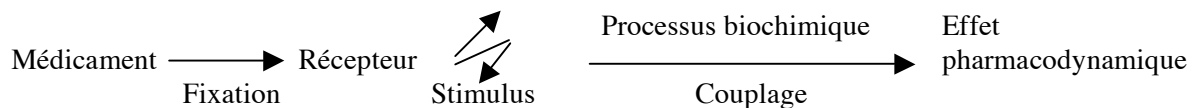
Dans ce qui suit le terme de récepteur est pris dans son sens étroit, donc pour des protéines qui jouent un rôle physiologique dans les systèmes de communication de l'organisme. Mais, il peut être généralisé à d'autres protéines « réceptrices » (enzymes, transporteurs) ou liées à des structures comme des canaux.

Dans tous les cas, le médicament est porteur d'une information qu'il transmet au récepteur. Celui-ci déclenchera alors l'effet cellulaire.

Un récepteur est une structure moléculaire qui reçoit, traite et transmet de l'information.

3.2. Stimulus et effet

En se fixant sur le récepteur, le ligand provoque une modification de celui-ci appelée « stimulus ».



Entre le stimulus, dû à la fixation du médicament sur son récepteur et l'effet pharmacodynamique que l'on constate, la liaison est faite par un processus appelé « couplage » ou transduction.

Les substances qui en se fixant sur un récepteur entraînent sa stimulation sont appelées agonistes de ce récepteur.

3.3. Liaison et site actif

La liaison entre l'agoniste et le récepteur est due à des forces de faible intensité. Elle est labile et réversible.

Elle a lieu au niveau d'une partie particulière de la macromolécule (récepteur), le « site actif ». Les configurations (structures, fonctions chimiques, charges électriques) de l'agoniste et du site actif se correspondent, ce qui assure la spécificité de la fixation (figure 2.1.-2).

Selon l'image classique :

site actif = serrure
principe actif = clé
site actif + principe actif = clé dans la serrure

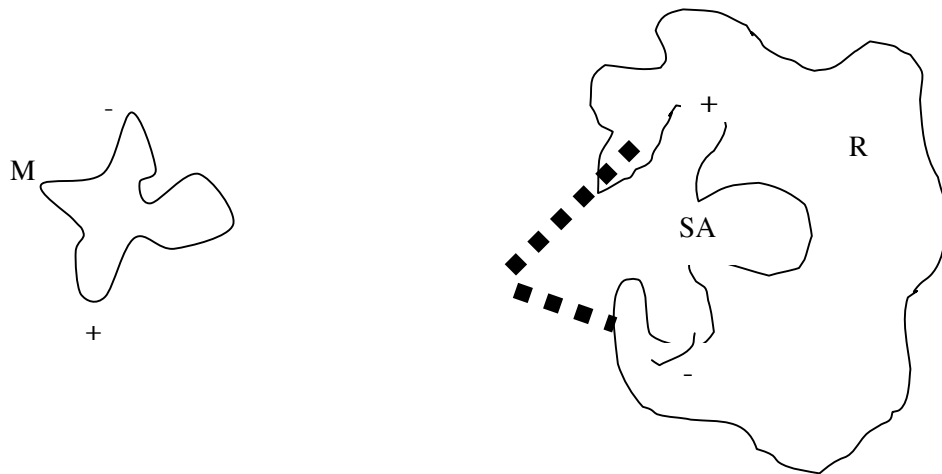


figure 2.1.-2 : récepteur et site actif - Un récepteur est une macromolécule dont le site actif constitue la partie à laquelle se lie le principe actif comme « la clé dans la serrure ». R récepteur, SA site actif, M principe actif.

La fixation entraîne une modification structurelle de la macromolécule, une « perturbation moléculaire », qui correspond au stimulus (figure 2.1.-3).

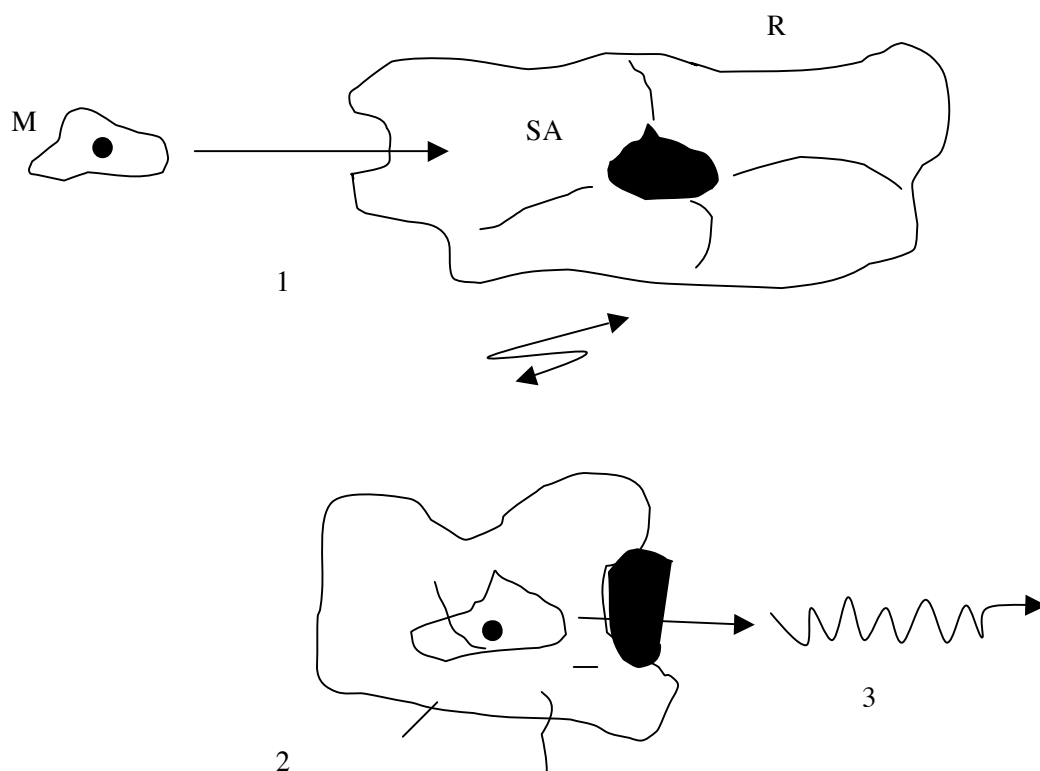


figure 2.1.-3 : stimulus - La fixation du principe actif sur le site actif (1) entraîne une modification conformationnelle du récepteur (2) qui rend celui-ci capable d'initier un processus biochimique, le couplage (3).

Remarque : la spécificité est souvent une notion relative. Si on augmente la concentration du médicament, il arrive qu'il se fixe aussi sur d'autres types de récepteurs.

3.4. Théorie de l'occupation

3.4.1. Affinité et efficacité

Soit :

A : le médicament

R : le récepteur

[R] : le nombre total de récepteurs

[RL] : le nombre (« concentration ») de récepteurs restant libres

[RA] : le nombre (« concentration ») de récepteurs « occupés » par le médicament

[A] : la concentration du médicament au contact des récepteurs (dans la « biophase »).

La fixation étant réversible à tout moment, on peut appliquer la loi d'action de masse qui régit toutes les réactions chimiques réversibles :



$$\frac{[RL] \times [A]}{[RA]} = K_A$$

et avec :

$$[R] = [RL] + [RA] \quad \frac{[RA]}{[R]} = \frac{1}{1 + \frac{K_A}{[A]}} = \frac{[A]}{[A] + K_A}$$

Ces équations ne sont évidemment valables qu'à l'équilibre, ce qui n'est vrai que dans des conditions quasi-expérimentales.

La constante d'équilibre K_A est caractéristique du médicament et du récepteur ; elle a les dimensions d'une concentration : elle est égale à la concentration en médicament nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs.

L'inverse de la constante d'équilibre, $1/K_A$ est appelé affinité : plus elle est importante et plus l'aptitude du médicament à se fixer sur le récepteur est grande, plus l'équation est déplacée vers la droite, plus à concentration égale il y a de médicament fixé. La valeur de l'affinité varie de 0 à l'infini.

Le nombre de récepteurs occupés dépend donc de la concentration du médicament dans la biophase et de son affinité pour ce type de récepteur.

L'affinité d'une substance pour un récepteur est mesurée expérimentalement en déterminant son pourcentage de fixation grâce à l'emploi de molécules marquées (« binding »).

On fait l'hypothèse fondamentale que :

l'intensité de l'effet est proportionnelle au nombre de récepteurs occupés.

L'intensité de l'effet est notée $\{E\}$. Lorsque tous les récepteurs R sont occupés, l'effet E est donc d'intensité maximale, $\{E_{\max}\}$.

D'où :

$$\frac{\{E\}}{\{E_{\max}\}} = \frac{[RA]}{[R]}$$

Soit maintenant un deuxième médicament A' agoniste du même récepteur. Sa fixation entraîne le même effet E, mais il n'est pas forcé que ce soit avec la même intensité.

On peut écrire pour A' : $[RA'] \longrightarrow \{E'\}$
 et si tous les récepteurs sont occupés par A' : $[R] \longrightarrow \{E'_{\max}\}$

On supposera que A entraîne une intensité d'effet qui ne peut pas être dépassée. On peut alors écrire :

$$\{E'\} = \alpha \{E\} \quad 0 < \alpha < 1$$

α est appelé « efficacité ». α varie de 0 à 1.

si $\alpha = 1$, on a affaire à un agoniste parfait (ici A)

si $\alpha < 1$, on a affaire à un agoniste partiel (ici A')

Affinité et efficacité caractérisent les rapports d'un principe actif et d'un récepteur.
 Affinité + efficacité = agoniste.

3.4.2. Courbes doses/effets

En mesurant les modifications (c'est-à-dire les effets) apportées à un système biologique par une substance à différentes concentrations, on peut établir une courbe. Ces courbes sont connues en pharmacologie comme des courbes doses (en abscisses)/effets (en ordonnées). L'intensité de l'effet peut être exprimée en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

L'équation d'équilibre est connue en chimie comme l'équation de HILL-LANGMUIR (figure 2.1.-4). C'est mathématiquement une hyperbole rectangulaire que l'on peut transformer en sigmoïde si on prend des coordonnées semi-logarithmiques (logarithmes des concentrations) (figure 2.1.-5).

Les doses qui donnent un effet mesurable ou doses efficaces sont comprises en pratique entre la dose seuil et la dose qui donne l'effet maximum (pour la substance en cause). Mathématiquement, c'est zéro et l'infini, ce qui explique que leur détermination est approximative ou arbitraire (par exemple, on prend pour le seuil la dose qui donne un certain pourcentage de l'effet maximum).

La dose qui permet d'obtenir 50 % de l'effet maximum est la DE_{50} , dose efficace 50 ; elle correspond au point d'inflexion de la sigmoïde en coordonnées semi-logarithmiques. Elle caractérise la puissance d'un médicament : plus elle est petite et plus le médicament est puissant.

Ces courbes peuvent être établies, dans des conditions expérimentales, sur des systèmes (relativement) simples (*par exemple : organes isolés, muscles lisses, cœur, bronches...*). Elles ne peuvent cependant pas servir à mesurer l'affinité car l'intensité de l'effet ne dépend pas que de celle-ci, mais aussi de la concentration dans la biophase au contact du récepteur (et non pas de la concentration mesurée dans le milieu où baigne le système biologique) et du processus complexe désigné ci-dessus par le terme de couplage. Même si les courbes doses/effets ressemblent mathématiquement aux courbes de fixation sur les récepteurs, elles ne peuvent pas être confondues biologiquement.

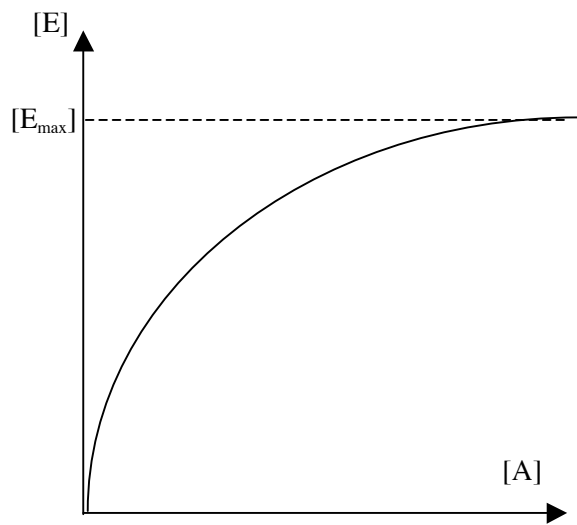


figure 2.1.-4 : courbe doses/effets, hyperbole de LANGMUIR - [A] doses, [E] intensité de l'effet, $[E_{max}]$ intensité maximale de l'effet.

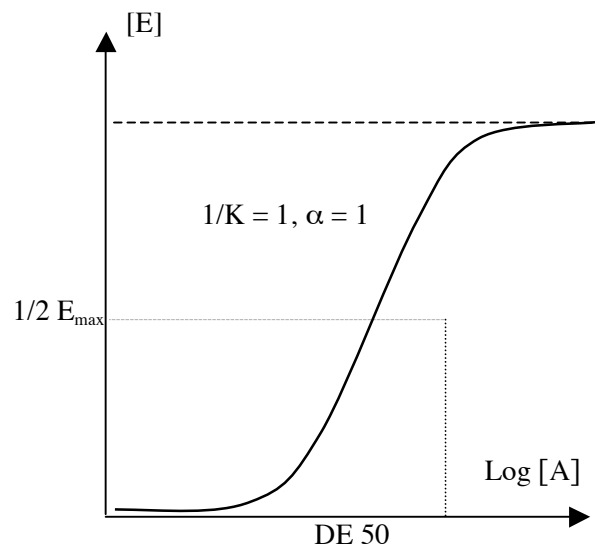


figure 2.1.-5 : courbe doses/effets, coordonnées semi-logarithmiques - Log [A] doses, [E] intensité de l'effet, $[E_{max}]$ intensité maximale de l'effet, DE 50 dose efficace 50 ou puissance = CE 50 concentration efficace 50, $1/K$ affinité, α efficacité.

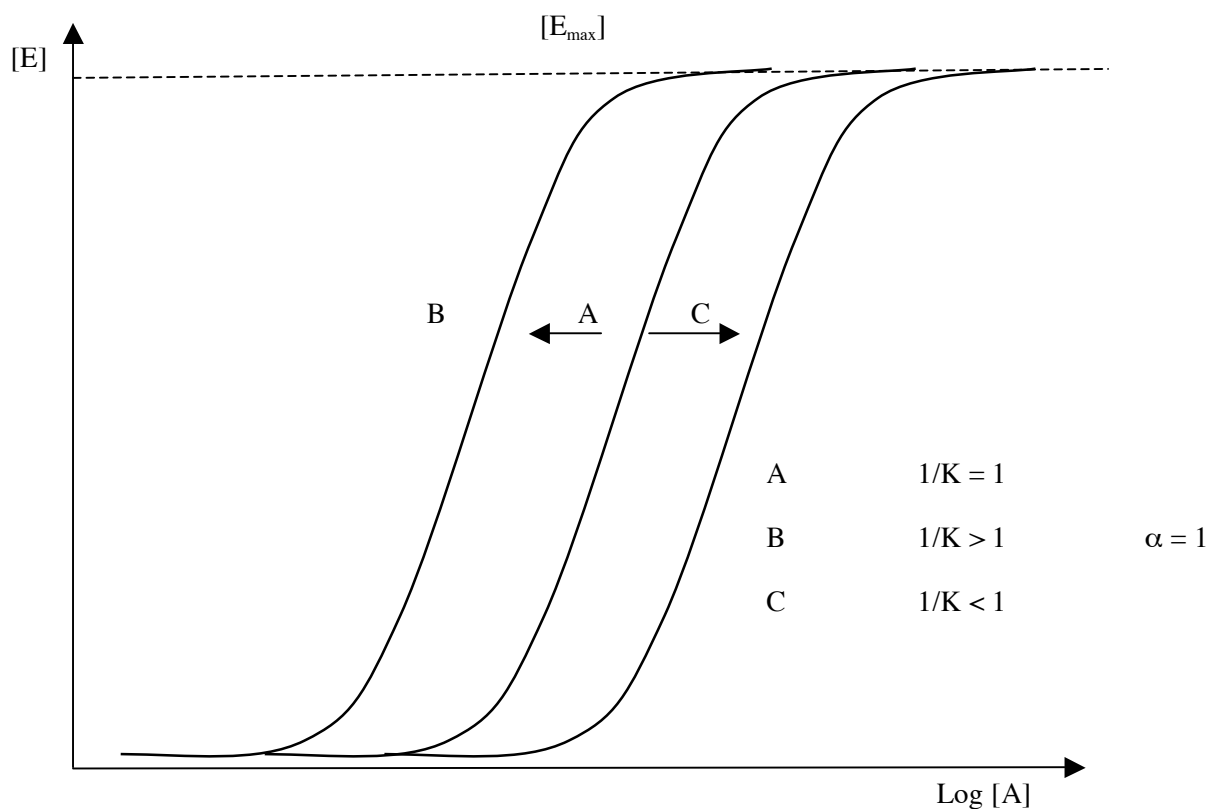


figure 2.1.-6 : courbes doses/effets - $1/K$ affinités ; A, B, C principes actifs, efficacité.

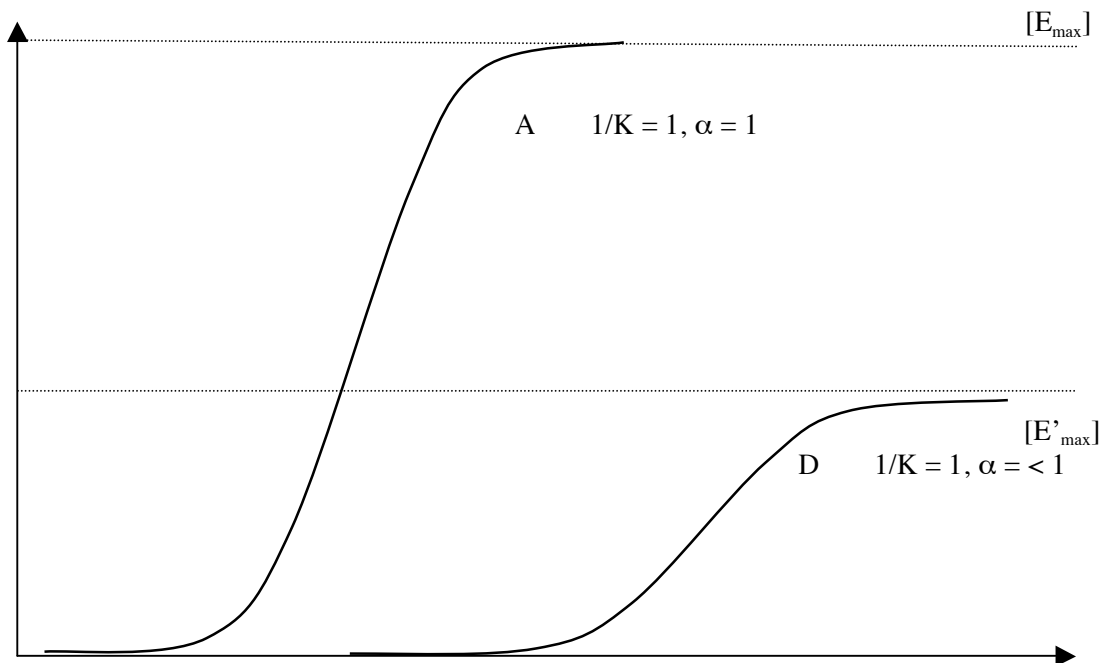


figure 2.1.-7 : courbes doses/effets, efficacité - A, D, principes actifs ; $1/K$ affinités, α efficacité.

Par rapport à une substance de référence d'affinité $1/K_A$ et d'efficacité $\alpha = 1$, cette courbe se modifie (figures 2.1.-6 et 2.1.-7).

- si $1/K_A' > 1/K_A$ la courbe est parallèle mais déviée à gauche* (*si l'affinité est supérieure, la fraction fixée d'une même dose est plus importante et l'effet est plus grand)
- si $1/K_A' < 1/K_A$ la courbe est parallèle mais déviée à droite** (**inversement si l'affinité est inférieure la fraction fixée d'une même dose est moins importante et l'effet est plus petit)
- si $\alpha < 1$ la courbe est aplatie*** (***)l'effet maximum ne peut pas être atteint).

3.4.3. Antagonismes compétitifs

Soit une substance B ayant une affinité pour les récepteurs R mais dont l'efficacité est nulle ($\beta = 0$). La substance est inactive, les récepteurs sont perdus (la fonction physiologique est neutralisée). Cela bloque la possibilité pour le ligand physiologique ou pour un autre médicament de se fixer (un récepteur ne peut être occupé que par une molécule à la fois) et d'agir. Ces substances sont des antagonistes ou bloquants.

Mais la fixation est réversible : il peut y avoir déplacement en vertu de la loi d'action de masse (l'antagonisme est « surmontable »). En présence de deux substances, A, agoniste physiologique ou pharmacologique, et B, antagoniste, la proportion de récepteurs occupés par A et B, dépend de leurs affinités respectives : il y a compétition, B est un antagoniste de compétition.

Affinité sans efficacité = antagoniste compétitif.

L'effet observé E_{AB} dépend du nombre respectif de récepteurs occupés par A ou B et de l'efficacité de chacun.

$$A, \alpha/B, \beta \quad \frac{\{E_{AB}\}}{\{E_{max}\}} = \alpha \frac{[RA]}{[R]} + \beta \frac{[RB]}{[R]}$$

Un antagoniste compétitif déplace la courbe doses/effets vers la droite (figure 2.1.-8). Pour une dose donnée de B, il faut plus de A pour occuper le même nombre de récepteurs (avoir le même effet), mais on peut obtenir l'effet maximal en y mettant le prix par déplacement de toutes les molécules de B (l'effet est semblable à une baisse de l'affinité de A).

Les antagonistes compétitifs sont utilisés en pharmacologie expérimentale pour identifier et classer les récepteurs d'un agoniste donné.

Remarque 1 : si $0 < \beta < 1$
 si B seul : B est un agoniste partiel B
 si A ($\alpha = 1$) et B ensemble : B est un antagoniste partiel.

Remarque 2 : un antagoniste de compétition bloque le récepteur pour tout ligand pharmacologique, mais aussi physiologique.

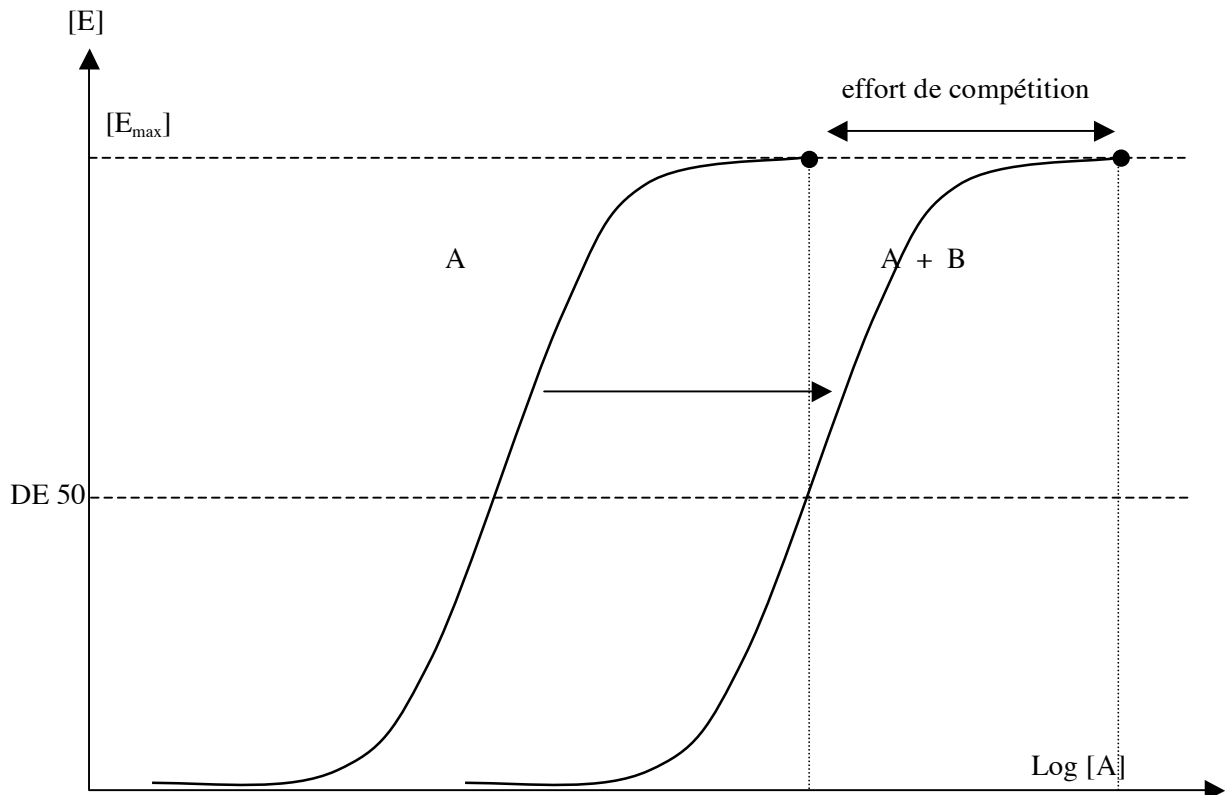


figure 2.1.-8 : courbes doses/effets, antagonisme compétitif - A agoniste, B antagoniste compétitif, [A] doses de A, [E] intensité de l'effet dû à A, $[E_{max}]$ intensité maximale de l'effet dû à A. L'effort de compétition est l'augmentation de [A] nécessaire pour déplacer B et récupérer l'effet maximal de A.

3.4.4. Rapports stimulus-effet

La proportionnalité entre l'occupation des récepteurs et l'intensité de l'effet peut être en défaut.

Seuil : il faut qu'un nombre suffisant de récepteurs soit occupé pour avoir un effet. Pour des doses faibles (peu de récepteurs occupés), il n'y a pas d'effet.

Réserve de récepteurs : l'effet atteint son maximum avant que tous les récepteurs soient occupés. Ce phénomène est d'importance variable, parfois l'occupation de 1 % des récepteurs suffit. Cette réserve peut être aussi comprise comme une sécurité : un trouble pathologique ou un échec de traitement ne peuvent apparaître que si les lésions sont importantes.

3.4.5. Désensibilisation et supersensibilité

Le nombre de récepteurs présents n'est pas constant. Il est soumis à une régulation. Ces variations entraînent évidemment des variations dans l'importance de la réponse. Deux états opposés méritent l'attention :

Désensibilisation (état réfractaire) : en cas de stimulation prolongée par un agoniste, la cellule ne répond plus ou répond moins. On invoque plusieurs mécanismes possibles (phosphorylation et inactivation du récepteur, invagination du récepteur dans la cellule, diminution de la synthèse du récepteur). Cet état de non-réponse peut avoir des conséquences cliniques graves (exemple : bêta-stimulants et asthme) ; c'est un des mécanismes de la tolérance aux médicaments (voir chapitre 2.5.).

Supersensibilité (hyperactivité) : à une sous stimulation ou à une neutralisation prolongées peut succéder une période de réponses fortes pour des stimulations faibles. Ceci peut avoir des conséquences cliniques (exemple : traitement prolongé par β bloquants). Une synthèse accrue de récepteurs pourrait en être la cause.

3.4.6. Pathologie des récepteurs

Certaines affections peuvent être provoquées par des anomalies pathologiques des récepteurs ou du couplage.

- Des mutations peuvent intéresser les récepteurs ou les protéines G. Elles peuvent entraîner :
 - des résistances aux ligands physiologiques ou pharmacologiques
 - une stimulation permanente, à l'inverse (exemple : certaines pubertés précoces).
- Des processus immunologiques peuvent provoquer l'apparition d'auto-anticorps, qui entravent le fonctionnement des récepteurs (l'exemple principal est celui de la myasthénie, voir chapitre 4.8.).

3.5. Théorie des configurations

Si la théorie classique de l'occupation permet la compréhension de la majorité des phénomènes, elle ne constitue qu'une représentation approchée de la réalité. On sait, par exemple, que même en l'absence d'agonistes, certains récepteurs sont stimulés (activation structurelle). Ceci peut s'expliquer par la théorie des configurations (« *two state model* ») (figure 2.1.-9).

Un récepteur existe sous deux configurations moléculaires en équilibre réversible entre elles, la configuration active qui est la source de stimuli et d'effets, et la configuration inactive.

Une substance ayant une affinité particulièrement forte pour la configuration active déplace par sa fixation l'équilibre en faveur de celle-ci (donc accroît l'importance des stimuli et des effets). On parle d'agoniste entier (à différencier de l'agoniste parfait).

Une substance ayant une affinité simplement préférentielle pour la configuration active a des effets semblables, mais de moindre importance ; c'est un agoniste partiel (par opposition à l'agoniste entier, comme l'agoniste partiel $\alpha < 1$ peut être opposé à l'agoniste parfait).

Une substance qui a une affinité comparable pour les deux configurations ne modifie pas l'état de base, mais empêche la fixation d'autres substances et d'agonistes en particulier ; c'est un antagoniste de compétition.

Une substance ayant une affinité pour la configuration inactive, fait disparaître, par sa fixation, la configuration active et empêche la fixation des agonistes. Elle diminue ou fait disparaître les effets de la stimulation structurelle de la configuration active, ce qui conduit à observer un effet opposé (et un effet opposé à celui de l'agoniste classique) ; d'où leur nom

d'agonistes inverses (exemple : récepteur GABA-A et benzodiazépines, chapitre 3.7.). On peut considérer, en termes de la théorie classique, que ceux-ci ont une efficacité négative, inférieure à 1.

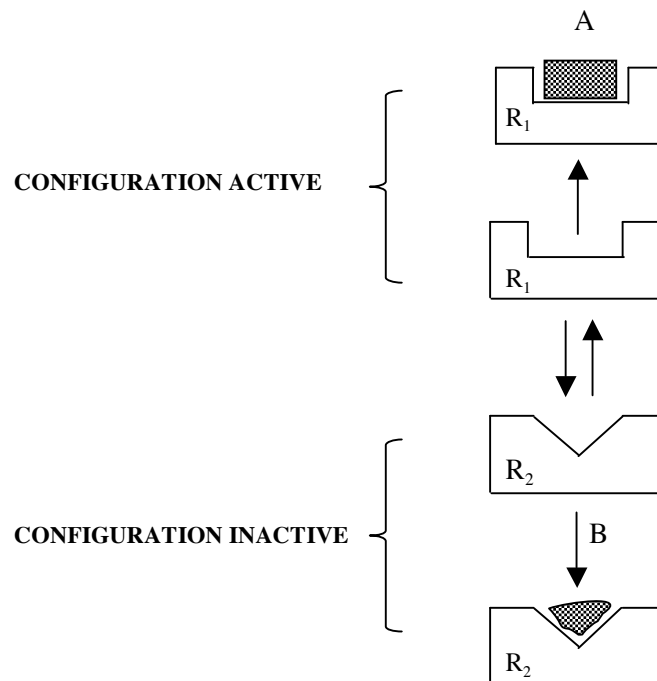


figure 2.1.-9 : théorie des configurations - R₁, R₂ récepteurs en configuration 1 et 2, A et B agonistes, respectivement des configurations 1 (active) et 2 (inactive).

4. STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

Les récepteurs sont donc des protéines :

- sur lesquelles des substances physiologiques et/ou des médicaments se fixent, fixation qui est à l'origine de leurs effets (ligands physiologiques endogènes, agonistes, antagonistes compétitifs)
- qui font partie des systèmes de communication chimique de l'organisme.

De plus en plus de récepteurs sont identifiés sans que l'on connaisse forcément leur rôle physiologique. Leur classification peut être abordée de trois façons :

- en pharmacologie, les récepteurs sont caractérisés par les molécules qui se lient avec eux, agonistes et surtout antagonistes. Cette classification est fondée sur des effets pharmacologiques et sur les substances qui les provoquent, et non sur des structures. Son intérêt est d'être fonctionnelle
- une deuxième classification peut être basée sur la nature du couplage entre stimulus et effet. Cette classification est biochimique
- à l'heure actuelle, un nombre de plus en plus grand de récepteurs sont isolés, purifiés et clonés. Une classification moléculaire est donc possible. Mais on constate de nombreuses variations minimales qui conduisent à multiplier les sous-types.

Il est devenu indispensable d'élaborer une nomenclature internationale à révision annuelle. Elle est volumineuse, extrêmement complexe, imparfaite et en évolution continue. Elle

n'est utile qu'aux spécialistes de la réceptologie. On ne gardera donc ici que ce qui est nécessaire pour la compréhension des effets des médicaments et leur utilisation.

On distingue 4 types de récepteurs (superfamilles), qui diffèrent en termes de structure moléculaire et de mécanisme de traduction du stimulus (couplage) (figure 2.1-10).

Dans chacune de ces superfamilles, les différences moléculaires, mises en évidence par le clonage, sont nombreuses. Elles ont parfois une signification pharmacologique (exemple : les récepteurs nicotiques ganglionnaires et musculaires, voir chapitre 3.3.).

| Type | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------|---|---|--|--|
| Localisation | membrane | membrane | membrane | noyau |
| Effecteur | canal | enzyme ou canal | enzyme | transcription gène |
| Couplage | direct | protéine G | direct | via DNA |
| Exemples | MEDIATEURS RAPIDES R. nicotiques gaba-récepteurs | MEDIATEURS LENTS R. muscariniques R. adrénergiques hormones | <i>FACTEURS DE CROISSANCE</i> R. de l'insuline R. des cytokines ANF | HORMONES R. des stéroïdes et des hormones thyroïdiennes vitamine D ac. rétinolique |

figure 2.1.-10 : les quatre types de récepteurs.

4.1. Type 1

- ils sont situés sur la face externe de la membrane cellulaire (figure 2.1.-11)
- les agonistes physiologiques de ces récepteurs sont des médiateurs rapides ; l'échelle des temps est celle des millisecondes
- les récepteurs sont couplés directement à un canal ionique situé dans la membrane cellulaire
- leur stimulation entraîne la dépolarisation ou l'hyperpolarisation de la membrane.

Les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire.

- les canaux liés aux récepteurs des neurotransmetteurs
La fixation d'un neurotransmetteur excitateur (acétylcholine, GABA, sérotonine, etc.) provoque leur ouverture dans un laps de temps de l'ordre de la milliseconde (cf. troisième partie) ; d'où l'augmentation de la perméabilité au Na^+ et au K^+ , la dépolarisation de la membrane et la naissance d'un potentiel d'action. On connaît en pharmacologie des agonistes, des antagonistes et des régulateurs allostériques
- les canaux voltage dépendant
Leur ouverture est activée par les potentiels d'action (dépolarisation de la membrane cellulaire). Ils sont spécifiques d'un ion. Ils peuvent être bloqués par des antagonistes (exemples : canaux Ca^{++} et anticalciques, canaux Na^+ et anesthésiques locaux)
- les canaux ATP dépendant et les canaux Ca^{++} dépendant
Le taux intracellulaire régule le fonctionnement. Leur ouverture entraîne une dépolarisation ou une hyperpolarisation de la membrane. Elle peut être provoquée par des

agonistes (exemple : nicorandil) et bloquée par des antagonistes (exemple : sulfamides hypoglycémiant).

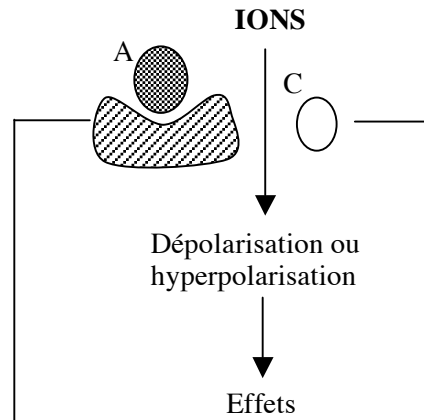


figure 2.1.-11 : récepteurs, type 1 - R récepteur, A agoniste, C canal.

4.2. Type 2

Ce type est caractérisé par l'intervention de protéines appelées protéines G. Ces récepteurs sont parfois appelés « récepteurs métabotropiques ».

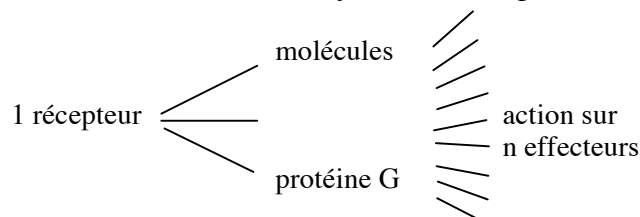
4.2.1. Couplage

Le couplage est indirect (figure 2.1.-12) :

- le récepteur est situé sur la face externe de la membrane cytoplasmique
- une protéine « G » située dans la membrane cellulaire s'interpose entre le récepteur et l'effecteur (enzyme ou canal ionique).

1. L'activation du récepteur entraîne une modification de la protéine G (« activation »)
2. La protéine G modifiée agit sur sa cible (enzyme, canal ionique)
3. Une hydrolyse restitue la protéine G initiale.

L'échelle des temps est celle des secondes. Ce système est amplificateur :



Les protéines G sont multiples. Une même cellule peut posséder plusieurs types de protéines G. Chacune peut répondre à plusieurs récepteurs et réguler plusieurs effecteurs.

Inversement un récepteur peut réguler plusieurs protéines G et un effecteur peut répondre à plusieurs protéines G. Bref, il s'agit d'un système complexe. La réponse enregistrée est l'« intégration » par la cellule des stimulations qu'elle reçoit.

4.2.2. Effecteurs

Les effecteurs sont de nature variée : trois types sont à distinguer :

4.2.2.1. Système Adénylcyclase AMP cyclique

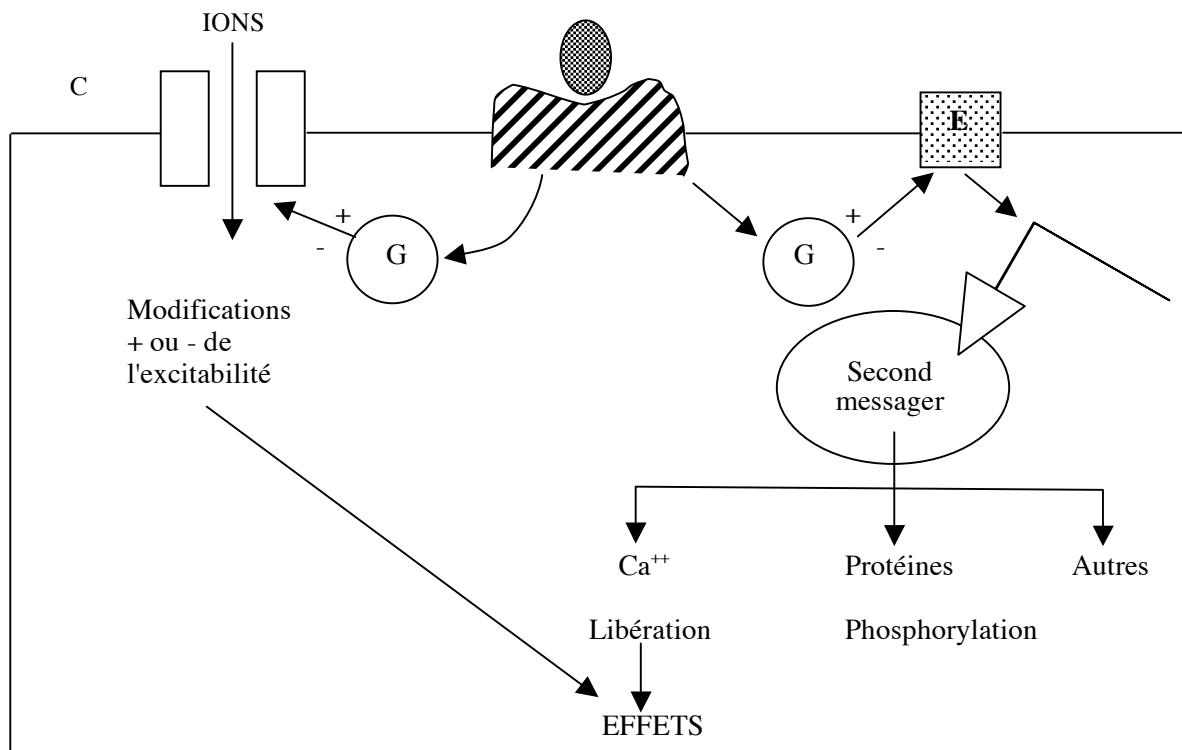
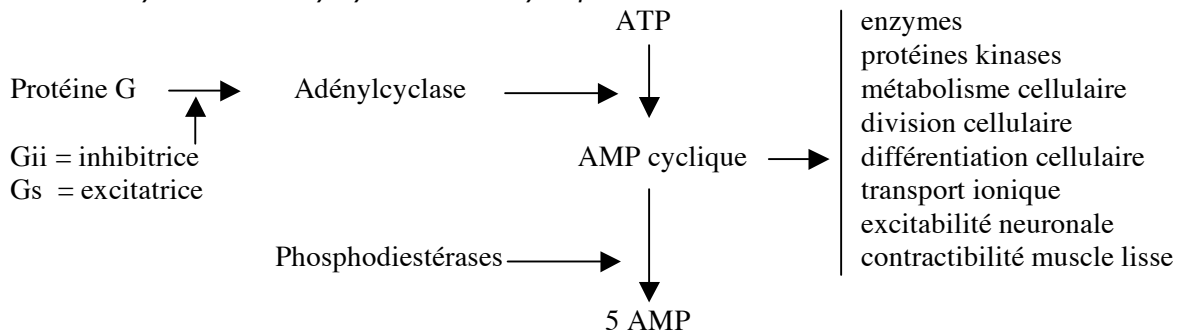


figure 2.1.-12 : récepteurs, type 2 - R récepteur, G protéines G, E enzyme, C canal.

Certaines protéines G agissent sur une enzyme, l'adénylcyclase. Les unes la stimulent (Gs), les autres l'inhibent (Gi).

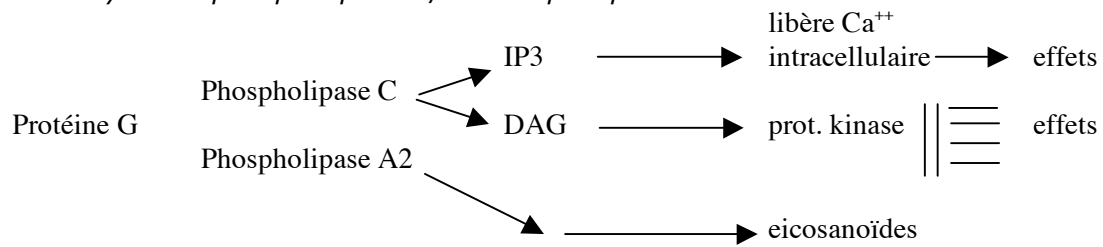
L'adénylcyclase a pour effet la formation, à partir de l'ATP, d'une substance appelée « second messenger », l'AMP-cyclique. Selon les cas, la stimulation du récepteur entraîne donc l'accroissement ou à la diminution de la formation du second messenger.

L'AMP-cyclique est capable d'activer des protéines kinases, ce qui aboutit, selon l'équipement cellulaire, à la division ou la différenciation de la cellule, à des transports ioniques, à la modification de l'excitabilité neuronale ou de la contractibilité musculaire ou du métabolisme, etc.

L'échelle des temps est celle des minutes.

L'AMP-cyclique est inactivée par transformation en AMP non cyclique grâce à des enzymes, les phosphodiesterases dont il existe plusieurs isoformes.

4.2.2.2. Système phospholipase C/inositol phosphate



Certaines protéines G activent ou inhibent des enzymes qui agissent sur des phospholipides membranaires :

- lorsque l'enzyme est la phospholipase C, le second messenger est l'inositol tri-phosphate (IP3). Celui-ci entraîne la libération de calcium intracellulaire qui est responsable, selon les cas, de la contraction du muscle lisse ou du myocarde, de sécrétions exocrines ou hormonales. La protéine G est activatrice (Gq) ou inhibitrice (Gi)
- dans d'autres cas, le second messenger est le diacétylglycérol (DAG) qui active des protéines kinases, responsables selon les cas, d'activation ou d'inhibition de libération d'hormones ou de neuromédiateurs, de contraction ou de relâchement de muscles lisses ou de substances jouant un rôle dans l'inflammation
- lorsque l'enzyme est la phospholipase A2, le second messenger est le GM_C ; une « cascade » de réactions, aboutissant à la formation d'hormones locales, les eicosanoïdes (voir chapitre 4.25.).

4.2.2.3. Canaux ioniques

Dans ce cas, la protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messenger.

La protéine G_o entraîne l'ouverture de canaux calciques, la protéine G celle de canaux potassiques, aboutissant dans les deux cas à l'hyperpolarisation de la cellule.

4.3. Type 3

Les récepteurs de type 3 sont situés sur la face externe de la membrane cellulaire et sont associés à une enzyme intracellulaire à travers la membrane (figure 2.1.-13) : ce sont des récepteurs-enzymes. La fixation de l'agoniste entraîne une réaction enzymatique (récepteurs catalytiques).

Type 3

L'enzyme est une tyrosine-kinase : elle phosphoryle des protéines cibles sur des résidus tyrosine. Ces protéines peuvent être à leur tour des protéines de structure, des protéines de régulation, des enzymes, etc. Elles interviennent dans la croissance et la différenciation cellulaire et aussi dans la régulation de la transcription des gènes.

Exemples : insuline, facteurs de croissance.

Type 3 bis

L'enzyme est la guanylate-cyclase qui synthétise un « second messenger », le G.M.P. cyclique, à partir du guanidyl triphosphate (G.T.P).

Exemple : facteur natriurique atrial (ANF).

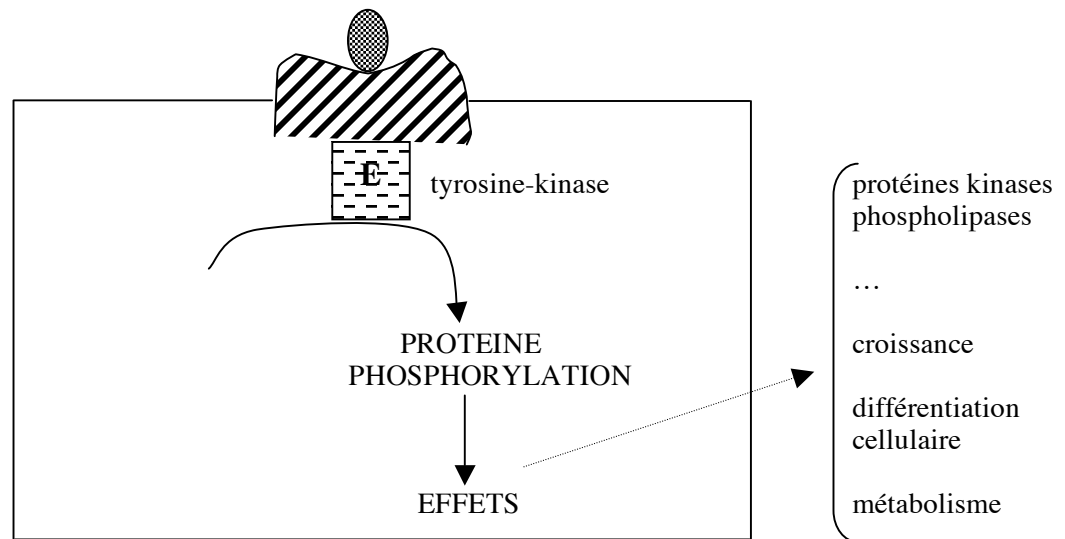


figure 2.1.-13 : récepteurs, type 3 - R récepteur, E enzyme (tyrosine-kinase).

4.4. Type 4

Le récepteur est une protéine intranucléaire (le ligand doit donc pénétrer dans les cellules, puis dans les noyaux) (figure 2.1.-14). Sa stimulation peut être suivie de la transcription de gènes, donc de la synthèse de protéines, de leur modulation ou de leur inhibition. L'effet est lent à se manifester, l'échelle des temps est celle des heures.

Exemple : hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D ; certains hypocholestérolémiants et antidiabétiques.

C'est aussi la mise en jeu de récepteurs de ce type qui entraîne une synthèse accrue des enzymes de métabolisme du médicament au cours du phénomène de l'auto-induction enzymatique (voir chapitre 1.4.).

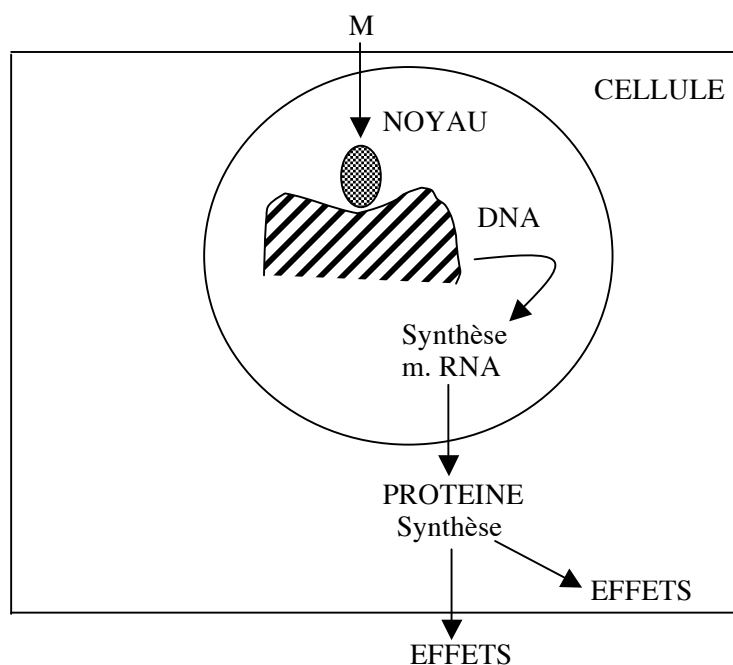


figure 2.1.-14 : récepteurs, type 4 - M médicament.

CHAPITRE 2.2.**EFFET PLACEBO****1. DEFINITION**

Les médicaments entraînent deux sortes de réponses qui s'opposent schématiquement, les effets pharmacodynamiques et les effets placebo :

| Effet pharmacodynamique | Effet placebo |
|---|---|
| - réponse organique ou fonctionnelle dépendant de la nature de la substance | - réponse indépendante de la nature de la substance et de ses propriétés physiques ou chimiques |
| - liée à une interaction physique ou chimique | - lié à l'intervention de phénomènes psychiques (individuels) |
| - reproductible | - non reproductible (aléatoire) |
| - spécifique | - non spécifique |
| - dose dépendant | - dose indépendante |

L'effet placebo (« je plairai ») ne peut donc s'observer que chez un être humain (chez l'animal ?) et non dans un système biologique. On devrait donc parler de réponse placebo et non d'effet placebo. Il n'a de sens qu'en thérapeutique.

L'effet placebo ne doit pas être confondu avec le placebo. Celui-ci est un médicament, c'est-à-dire une substance, une préparation ou une spécialité pharmaceutique, dépourvue de tout effet pharmacodynamique mais présentée comme possédant des propriétés thérapeutiques ou plus généralement ne possédant pas les propriétés pharmacologiques correspondant aux propriétés thérapeutiques présentées comme siennes.

L'effet placebo est une réponse pharmacologique ou thérapeutique de l'individu, le placebo est un objet.

Cependant, tout médicament est un placebo potentiel soit dans son indication (effet pharmacodynamique et effet placebo) soit dans d'autres indications (effet placebo).

5. REPONSES CLINIQUES PLACEBO

L'effet placebo est favorable et/ou défavorable.

5.1. Effet placebo favorable

L'effet placebo influence des troubles où le psychisme prend part, qu'ils constituent tout ou partie de la pathologie.

En pratique, toute situation, hormis celle de l'urgence non psychiatrique, peut comprendre une part de psychisme (« réaction » à la maladie somatique) d'où la grande banalité de l'effet placebo.

Stricto sensu, l'effet placebo se manifeste par une amélioration de troubles morbides de caractère psychique ou subjectif, tels que sensations (douleur, faim, fatigue, etc.), perturbations de l'humeur (morosité, anxiété, etc.), ainsi que des troubles psychosomatiques (asthme, ulcère gastro-duodéal, etc.). Il peut de plus se traduire par un état de bien-être, voire d'euphorie.

5.2. Effet placebo défavorable ou effet nocebo

Inversement, l'effet placebo peut se manifester sous forme de troubles morbides ; on parle alors d'effet nocebo. Sa fréquence est très élevée (mais il est rarement grave) : les études cliniques le chiffre de 19 à 25 % des patients.

Il s'agit de :

- somnolence, fatigue, troubles digestifs, difficulté à se concentrer, céphalées, bouffées de chaleur, insomnie ou hypersomnie, tremblements, congestion nasale, agitation, anorexie, irritabilité, etc.
- phénomènes psychosomatiques (crise d'asthme, etc.).

L'effet nocebo peut dans certains cas, être extrêmement puissant en raison du pouvoir prêté au produit et se rapprocher des « sorts » ou des envoûtements.

En pratique, l'effet nocebo peut avoir des conséquences graves en influençant l'observance du traitement.

6. MECANISMES

C'est le fait même d'administrer le médicament qui compte, et tout ce qui l'accompagne (indépendamment de la nature du produit).

L'effet placebo est lié à l'administration du médicament et non au médicament lui-même.

L'effet placebo est rapporté à l'intervention de mécanismes psychiques inconscients ; les explications avancées sont multiples :

Théories cognitives :

- on le rapproche des phénomènes de suggestion (de séduction) et d'autosuggestion. Par suggestion, on entend « l'influence affective d'un homme sur un autre, par des paroles ou des actes tendant à diriger ses impressions dans une direction donnée ». Cette influence

peut s'exercer à travers des supports matériels (publicité). L'autosuggestion prend naissance dans une image extérieure ; elle en est la répétition intérieure et automatique, jusqu'à ce qu'elle devienne opérationnelle

- en Sciences Humaines, on décrit sous le nom de prophéties autoréalisatrices « des assertions qui induisent des comportements de nature à les valider ». Selon la confiance qu'ils placent dans une thérapie, le comportement du médecin et du malade peut contribuer à créer les conditions nécessaires au succès du traitement.

Conditionnement :

Parfois, l'effet placebo peut s'expliquer par un réflexe conditionné ; il résulte de la répétition de circonstances (injection, etc.) que le malade pense devoir influencer d'une manière favorable les phénomènes morbides qu'il présente.

La réduction de l'anxiété est présente chez tout malade.

L'effet placebo résulte de phénomènes purement psychiques

et non d'effets pharmacodynamiques (spécifiques, reproductibles).

Bien évidemment, ces phénomènes d'origine psychique s'accompagnent au niveau du cerveau de la mise en jeu de circuits neuronaux et de neurotransmetteurs.

7. FACTEURS CONDITIONNANTS

De nombreux facteurs conditionnent l'effet placebo :

- la personnalité du malade conditionne sa réceptivité. Il existe des sujets placebo-sensibles et des sujets placebo-résistants. Les tentatives pour les distinguer *a priori* ont été décevantes
- la confiance du malade dans le médicament : plus le malade est persuadé que le médicament qu'on lui prescrit est un « bon médicament » ou est « le » bon médicament dans son cas, et plus l'effet placebo est fort. Cette opinion peut provenir de ce que le malade a lu ou a entendu dire du médicament, ou de ce que lui en dit le médecin. C'est la « foi qui guérit ». Inversement, le malade prévenu de la possibilité d'effets secondaires subjectifs, en présentera volontiers (voir l'influence de la notice)
- la confiance du médecin dans sa prescription : de cette confiance résulte la manière dont le médecin présente, ne serait-ce qu'inconsciemment, sa prescription. Il ne revient pas au même de dire « ce médicament va vous soulager, j'en suis sûr » ou « on peut toujours voir ce que cela va donner ». La bonne connaissance des propriétés d'une substance entraîne en général de l'assurance et de l'efficacité. Par contre, la crainte des effets secondaires peut se traduire par des réticences inconscientes perçues par le malade
- la relation médecin-malade : sa qualité est primordiale. L'efficacité sera directement proportionnelle à la confiance du malade dans le médecin (avec la même thérapie, le résultat dépend du médecin prescripteur)

- le conditionnement : le conditionnement, les prospectus ne sont pas indifférents comme le savent bien les fabricants (et les publicistes). Par exemple, un tranquillisant est plus actif en dragées vertes, couleur apaisante, qu'en dragées rouges, couleur agressive
- la voie d'administration : les voies parentérales qui nécessitent l'appel à une personne extérieure, à un cérémonial d'exécution, à l'effraction de l'individu marquée par la douleur, sont plus efficaces que la voie orale, les médicaments étant pris sans y penser avec le repas
- le rituel de la prise : qui fait qu'il ne s'agit pas d'un simple acte mécanique, mais que le malade intériorise le fait qu'il prend le médicament
- la nouveauté du traitement : avec la répétition des administrations, le malade s'habitue à son traitement ; il n'y porte plus attention. L'effet placebo diminue
- la mode : les mass-média, amplifiées par les conversations de bouche à oreille, mettent souvent en vedette le dernier médicament (malgré l'interdiction de la publicité auprès du public). Dans certains domaines, comme celui des tranquillisants, se créent ainsi des modes. Les malades attendent ou demandent la prescription, et l'effet placebo est important. Puis, l'oubli vient, les malades savent que c'est un « vieux médicament » et l'efficacité décroît. « Hâtez-vous d'en prendre tant qu'il guérit » (exemple des antidépresseurs et anxiolytiques, « pilules du bonheur », successivement Equanil, Valium, Prozac)
- l'exotisme : qui peut facilement virer au charlatanisme, ce qui n'implique pas un effet placebo nul ou dépourvu d'intérêt.

De tous ces facteurs, le plus important est sans nul doute la relation médecin-malade.

8. MISE EN EVIDENCE

Toute administration de médicament comportant un effet placebo, le problème est de savoir si l'effet observé est dû à un effet pharmacodynamique ou à un effet placebo, et, le cas échéant, dans quelle proportion. Ceci ne peut être vu évidemment que chez l'homme. L'effet placebo étant par définition individuel, cette distinction ne peut se faire que chez un nombre suffisant de malades.

On neutralise l'effet placebo en constituant deux groupes de patients ; le premier reçoit le médicament complet (que l'on appelle le « *verum* »), le second le médicament dépourvu de principe actif (que l'on appelle « le placebo ») :

- groupe A : effet observé = effet pharmacodynamique + effet placebo
- groupe B : effet observé = effet placebo
- donc, groupe A - groupe B = effet pharmacodynamique.

La manière de procéder est dite en « double aveugle ou double insu » : ni le médecin, ni le malade ne savent si le traitement administré contient le principe actif (A) ou le placebo (B). Ils ne peuvent donc pas être influencés (voir chapitre 5.2.).

Le problème technique est de réaliser un placebo dont l'apparence est en tout point semblable à celle du médicament (y compris la couleur, l'odeur, le goût, etc.), ce qui n'est pas forcément aisé ni parfois possible.

L'éthique restreint l'usage du placebo au cas où il n'existe pas de traitement reconnu ou aux pathologies bénignes et rapidement guérissables.

9. EFFET PLACEBO ET THERAPEUTIQUE

La réponse thérapeutique résulte à la fois des effets pharmacodynamiques et des effets placebo.

Toute thérapeutique comporte une part d'effet placebo sur les symptômes sensibles. En dehors de ses effets pharmacodynamiques, tout médicament du seul fait qu'il est prescrit et administré, a un effet placebo, variable avec les individus, qui contribue à son utilité. Même, si dans les cas extrêmes, organiques (antibiotiques, anticancéreux), l'effet placebo est sans effet sur la maladie (encore que...), il peut influencer certains symptômes (céphalées, troubles digestifs, névroses, etc.).

En pratique médicale courante, l'effet placebo est omniprésent, constant et inévitable. Le médecin doit favoriser et utiliser au mieux l'effet placebo et prévenir ou limiter l'effet nocebo. Il arrive même que l'on utilise en thérapeutique un produit inactif ; il s'agit là de « placebo thérapie délibérée » ; c'est rare. Mais, l'utilisation de produits d'efficacité non démontrée ou douteuse s'en rapproche. Cette pratique, extrêmement répandue, est justifiée par le caractère pragmatique de la médecine dont le but est de soulager les malades.

La connotation péjorative liée au mot « placebo » est stupide.
« placebo is a strong medicine »

Voir aussi : Chapitre 5.2. Méthode d'évaluation des médicaments

CHAPITRE 2.3.**REPONSES AUX MEDICAMENTS****EFFETS THERAPEUTIQUES**

Remarque : ce court chapitre est un essai de clarification du vocabulaire. Il est fondamental quant à la compréhension des rapports entre pharmacologie et thérapeutique.

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ».

Ce terme « d'effet pharmacodynamique » doit être réservé à l'action du médicament aux niveaux élémentaires, tels molécules ou cellules. Il est le support du mécanisme d'action du principe actif. Il est à la base de la classification pharmacologique des médicaments qui est une classification par effets élémentaires et mécanismes d'action. C'est le domaine de la pharmacodynamie (voir chapitre 2.1.).

On appelle réponse une modification, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un organisme.

Traditionnellement, et dans la littérature, la distinction entre effet pharmacodynamique et réponse n'est pas toujours absolue, ce qui ne fait que compliquer la compréhension. L'effet pharmacodynamique principal est responsable de la réponse dans la mesure où il constitue le mécanisme d'action qui aboutit aux modifications de l'organisme qui nous intéressent. Ce que nous constatons chez le patient est la résultante de ces modifications, mais aussi de celles qui résultent des autres effets pharmacodynamiques du principe actif (effets secondaires), ainsi que des réactions de l'organisme à ces modifications. La réponse est le fruit de leur intégration.

Les rapports entre effet pharmacodynamique et réponse sont comparables à ceux qui existent en génétique entre génotype et phénotype.

On appelle effet thérapeutique ou effet clinique l'impact d'un médicament sur un état pathologique.

L'effet thérapeutique découle évidemment de l'effet pharmacodynamique principal et de la réponse de l'organisme, mais aussi de l'effet placebo.

L'effet pharmacodynamique ne constitue donc pas d'effet thérapeutique. Il ne suffit pas qu'il existe pour qu'il y ait effet thérapeutique. Effets pharmacodynamiques et effets thérapeutiques ne doivent pas être confondus.

De même, la réponse peut impliquer une action sur un état pathologique sans être pour cela exploitable en clinique (en raison, par exemple, d'effets secondaires).

Le point fondamental est donc que seule la constatation de l'existence de l'effet thérapeutique chez l'homme malade, justifie l'utilisation du médicament en clinique.

La mise en évidence et la mesure des effets pharmacologiques, des réponses et des effets thérapeutiques se fait de manière indépendante :

- la pharmacologie fondamentale (ou expérimentale) ou pharmacodynamie étudie des effets pharmacodynamiques chez les systèmes biologiques
- la pharmacodynamie clinique étudie les réponses aux médicaments chez l'homme
- les essais cliniques (thérapeutiques) étudient les effets thérapeutiques chez l'homme malade.

La pharmacodynamie clinique et les essais thérapeutiques font partie de la pharmacologie clinique (étude des médicaments chez l'homme) par opposition à la pharmacologie expérimentale.

Dans les monographies de médicaments (résumés des caractéristiques du produit, RCP), les effets pharmacodynamiques et les réponses figurent habituellement à la rubrique « pharmacodynamie, PP », les effets thérapeutiques à la rubrique « indications ».

| |
|---|
| <u>Voir aussi :</u> Chapitre 5.4. Méthode d'évaluation des médicaments |
|---|

CHAPITRE 2.4.

INTERACTIONS ET INCOMPATIBILITES

1. INTERACTIONS

1.1. Définition

On entend par interactions les effets de l'administration simultanée de plusieurs substances.

Dans un cours de pharmacologie, on traite essentiellement des associations de principes actifs dans un même médicament ou résultant de l'emploi concomitant de deux médicaments (les mêmes notions peuvent être étendues aux associations de médicaments avec des aliments, des xénobiotiques ou des substances physiologiques). On raisonnera pour simplifier dans le cas de deux produits.

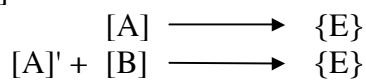
1.2. Types d'interactions médicamenteuses

Soit un effet E, d'intensité {E}.

On peut obtenir cet effet, et cette intensité, par l'administration d'une substance A, à la dose [A]. On cherche ce qui se passe lorsqu'on administre en même temps une autre substance B.

1.2.1. B ne provoque pas l'effet E

La substance B est incapable d'entraîner l'effet E que provoque A. Lorsqu'on donne B, à la dose [B], cherchons la dose [A]' de A qui donne l'effet E avec la même intensité {E} que la dose [A] administrée seule.



Considérons le rapport $R = \frac{[A]'}{[A]}$.

1.2.1.1. Indépendance

Si $R = 1$, $[A]' = [A]$

La substance B n'interfère à aucun moment avec A, ni au point de vue pharmacocinétique, ni au point de vue pharmacodynamique. Il est donc indifférent d'administrer A et B isolément ou ensemble ; leurs effets ne sont pas modifiés par l'association.

Il faut être très prudent avant d'affirmer que deux médicaments sont indépendants. L'interaction peut être difficile à déceler.

Par exemple, une purge et un tonocardiaque n'ont apparemment rien en commun ; cependant, la première peut provoquer une perte excessive de potassium qui sensibilisera le coeur aux effets du second.

1.2.1.2. Potentialisation (non réciproque)

Si $R < 1$, $[A]' < [A]$

Pour obtenir le même effet, la dose nécessaire est plus faible. B a « potentialisé » A. Cette potentialisation est non réciproque, puisque A ne peut pas accroître les effets de B, qui est inactif pour l'effet E.

Cette notion de potentialisation peut être étendue aux autres caractéristiques de l'action du médicament, rapidité et durée. On dit donc que la substance B potentialise le médicament A quand elle augmente la rapidité, la durée ou l'intensité de ses effets.

Remarque : les dénominations de synergie, synergie potentialisatrice, synergie renforçatrice, peuvent prêter à confusion avec les cas suivants.

1.2.1.3. Antagonisme

Si $R > 1$, $[A]' > [A]$.

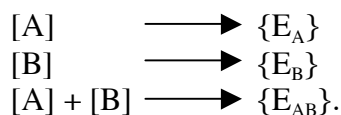
Pour obtenir un même effet, une dose supérieure de A est nécessaire. On dit qu'il y a antagonisme. Celui-ci est parfait si B diminue ou supprime tous les effets de A, imparfait si B ne diminue ou supprime qu'une partie des effets de A.

D'une manière générale, la substance B antagonise le médicament A lorsqu'elle diminue la rapidité, la durée ou l'intensité de ses effets.

Un cas particulier de l'antagonisme est l'antidotisme qui concerne les substances qui s'opposent aux effets des produits toxiques.

1.2.2. B provoque l'effet E

Les deux substances A et B sont capables d'entraîner l'effet E.



1.2.2.1. Additivité

$\{E_{AB}\} = \{E_A\} + \{E_B\}$.

Les effets des deux substances s'ajoutent. Il n'y a pas d'interaction à proprement parler entre A et B. B ne modifie pas l'effet de A et réciproquement.

Ce type d'association est fréquemment utilisé en pratique. Son intérêt vient de ce que l'addition porte sur l'effet principal, tandis que les effets secondaires et indésirables sont indépendants. La même efficacité peut être obtenue avec des doses moindres de chacun des constituants, ce qui améliore la tolérance.

Remarque : la dénomination de synergie additive peut prêter à confusion et est à éviter.

1.2.2.2. Synergie (réciproque)

$\{E_{AB}\} > \{E_A\} + \{E_B\}$

L'efficacité de l'association est supérieure à celle de chacun des constituants pris séparément. On peut donc ainsi améliorer les résultats thérapeutiques sans augmenter, et même parfois en diminuant, les doses et les inconvénients.

La potentialisation est ici réciproque puisque les deux composants sont actifs pour l'effet E.

Remarque : les dénominations de synergie potentialisatrice, potentialisation (réciproque) peuvent prêter à confusion.

1.3.2.2. Antagonisme physiologique

B inhibe une fonction physiologique, ce qui empêche A de manifester ses effets.

Exemple : la strychnine (A) provoque des convulsions en agissant sur la moelle épinière ; les curares (B) les suppriment en paralysant les muscles striés.

1.3.3. Interactions cinétiques

La substance B modifie la pharmacocinétique de A.

Les paramètres décrivant celle-ci vont être modifiés : constante d'absorption, biodisponibilité, C_{\max} , t_{\max} pour la phase d'absorption ; pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques, concentrations en médicament libre et lié ; demi-vie d'élimination, volume de distribution, clairances pour la phase d'élimination. Ces variations peuvent être immédiates ou plus ou moins retardées (induction, inhibition). On étudie expérimentalement chez l'homme ces interactions en déterminant chez le même sujet recevant A, les paramètres précédents avant et après l'administration de B.

Les modifications constatées n'ont pas forcément des conséquences pratiques. Bien au contraire, il existe beaucoup plus d'interactions expérimentales que cliniques. Seule la constatation de taux plasmatiques devenus trop élevés ou trop faibles, d'accidents toxiques ou d'inactivité, justifie l'intérêt du praticien pour l'interaction.

1.3.3.1. Absorption

B peut augmenter la vitesse d'absorption ou la quantité absorbée de A ; il y a potentialisation (non réciproque).

Exemples : l'héxamétaphosphate de sodium (B) augmente l'absorption intestinale des tétracyclines (A) ; les laxatifs (B) diminuent l'absorption digestive des antivitamines K (A) ; les vasoconstricteurs ralentissent l'absorption sous-cutanée.

1.3.3.2. Transformation

1^{er} cas : potentialisation : B peut ralentir le catabolisme de A, et en général, retarder ainsi son inactivation ; B est le plus souvent un inhibiteur d'enzymes.

Exemples :

- inhibition d'enzymes microsomiales : cimétidine (B) + antivitamines K (A), macrolides (B) + théophylline (A)
- inhibition d'enzymes non microsomiales : acétylcholine (A) + anticholinestérasiques (B).

Remarque : dans le cas où la transformation de B correspond à une activation (métabolite actif), B est au contraire un antagoniste de A.

2^{ème} cas : synergie : elle peut résulter, par exemple, d'une compétition pour les enzymes inhibiteurs.

C'est le cas de deux antituberculeux le P.A.S. et l'isoniazide : le P.A.S., le moins actif, a la plus grande affinité pour les enzymes qui dégradent les deux produits ; l'effet de l'isoniazide est ainsi accru.

3^{ème} cas : antagonisme : B augmente la vitesse de transformation de A.

C'est le cas, très important, des inducteurs des enzymes microsomiales du foie. L'effet de A est donc diminué et surtout raccourci.

Exemple : les barbituriques (B) augmentent par ce mécanisme la destruction des antivitamines K (A).

Remarque : si la transformation de A entraîne l'apparition d'un métabolite actif, il y a au contraire, potentialisation.

Les interactions par induction ou inhibition enzymatiques constituent 30 à 50 % des interactions médicamenteuses. Ces interactions portent sur la phase I du métabolisme des médicaments (les enzymes des phases II ne sont pas concernées).

Les interactions par inhibition enzymatique sont à effets immédiats.

Les interactions par induction enzymatique sont à effets retardés. Elles demandent en effet la mise en route d'un processus de synthèse protidique.

La connaissance des isoformes des enzymes microsomaux (voir chapitre 1.4.) a permis l'établissement de banques de données d'inducteurs et d'inhibiteurs autorisant des prédictions semi-quantitatives des variations dans le métabolisme de substances transformées par la même isoforme.

1.3.3.3. Stockage : lieux de perte

1^{er} cas : B empêche la fixation de A dans un tissu où il est mis en réserve Il peut s'agir de l'inhibition d'un mécanisme de transport actif qui capte A dans le milieu et le concentre dans des organelles de stockage.

Exemple : la cocaïne (B) empêche le stockage des catécholamines (A) dans les terminaisons nerveuses.

2^{ème} cas : B peut « chasser » A de ses lieux de pertes. A est capable de se fixer sur les récepteurs actifs R et sur les lieux de perte R' entre lesquels il se partage s'il est donné seul. B se fixe sur R' et empêche A de le faire ; tout A est désormais disponible pour agir sur R. Les lieux de perte peuvent être le tissu adipeux, les protéines sanguines, etc. C'est ainsi que l'on explique l'activité parfois supérieure de certaines préparations galéniques par rapport aux produits actifs purs.

Ce mécanisme a été largement étudié et discuté pour les protéines plasmatiques. Attention : l'interprétation n'en est pas toujours évidente. Le déplacement des molécules liées aux protéines plasmatiques entraîne une diminution de la fraction liée et une augmentation de la fraction libre. L'augmentation de la réponse pharmacodynamique dépend de cette dernière. Or, le produit libéré est également disponible pour l'élimination : la clairance augmente ; si elle augmente suffisamment, la concentration libre peut ne pas changer : il n'y a pas potentialisation. De plus, pour que le phénomène ait une importance clinique, il faut encore que l'accroissement de la réponse corresponde à une augmentation de l'efficacité thérapeutique intéressante ou à l'apparition de la toxicité (ce qui n'est le cas que pour les produits de marge faible entre les taux efficaces et les taux toxiques).

Exemple : les antivitamines K (A) sont chassées de leur fixation sur les protéines sanguines (R') par certains anti-inflammatoires (B), ce qui accroît leur action sur le foie (R).

1.3.3.4. Elimination

B peut faciliter ou entraver l'élimination de A. Dans le premier cas, il y a antagonisme, dans le second, potentialisation.

Exemples : l'alcalinisation ou l'acidification des urines selon le cas, permet l'élimination plus rapide de A au cours d'une intoxication ; le probénécide (B) empêche l'élimination urinaire des pénicillines (A).

1.3.4. Interactions pharmacodynamiques

Ici, l'interaction se produit au niveau des récepteurs et/ou du couplage.

1.3.4.1. Interactions compétitives

Soient deux substances A et B capables de se fixer sur le même récepteur R, ce qui provoque l'effet E. Lorsque A, d'efficacité α , est administrée à la concentration $[A]$, elle occupe $[RA]$ récepteurs ; B, d'efficacité β , à la concentration $[B]$, occupe $[RB]$ récepteurs. Lorsqu'elles sont administrées simultanément à ces concentrations, elles entrent en compétition pour R (figure 2.4.-3).

L'intensité de l'effet observé alors $\frac{\{E_{AB}\}}{\{E_{max}\}}$ dépend de la proportion des récepteurs occupés respectivement par A et B et de l'efficacité de chacun d'eux :

$$\frac{\{E_{AB}\}}{\{E_{max}\}} = \alpha \frac{[R_A]}{[R]} + \beta \frac{[R_B]}{[R]}$$

Pour simplifier, nous supposons que $\alpha = 1$, donc que A est un agoniste parfait.

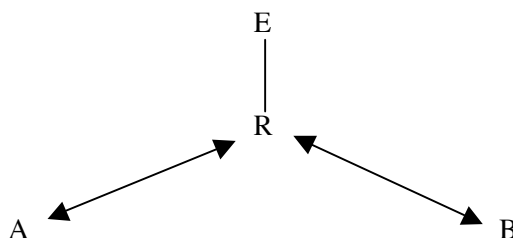


figure 2.4.-3 : interaction compétitive - A et B substances, R récepteur, E effet.

1^{er} cas : si $\beta = 0$, antagonisme compétitif total

B est inactif, les récepteurs qu'il occupe sont totalement perdus, A ne peut plus s'y fixer. Mais si on augmente la concentration $[A]$, A en fonction de la loi d'action de masse, chasse B des récepteurs, l'effet maximum pourra être atteint, mais pour des doses plus fortes (les courbes doses/effets sont parallèles et déviées vers la droite (figure 2.4-4)).

Ces antagonistes ont souvent une partie de leur structure commune avec celle des agonistes, ce qui explique leur affinité pour le site actif. Mais ils sont habituellement plus volumineux, ce qui leur permet de se fixer également sur des zones avoisinantes ; ils masquent ainsi le site actif à l'attaque de l'agoniste et la perturbation moléculaire qu'ils provoquent, est différente, non spécifique et n'entraîne pas de stimuli.

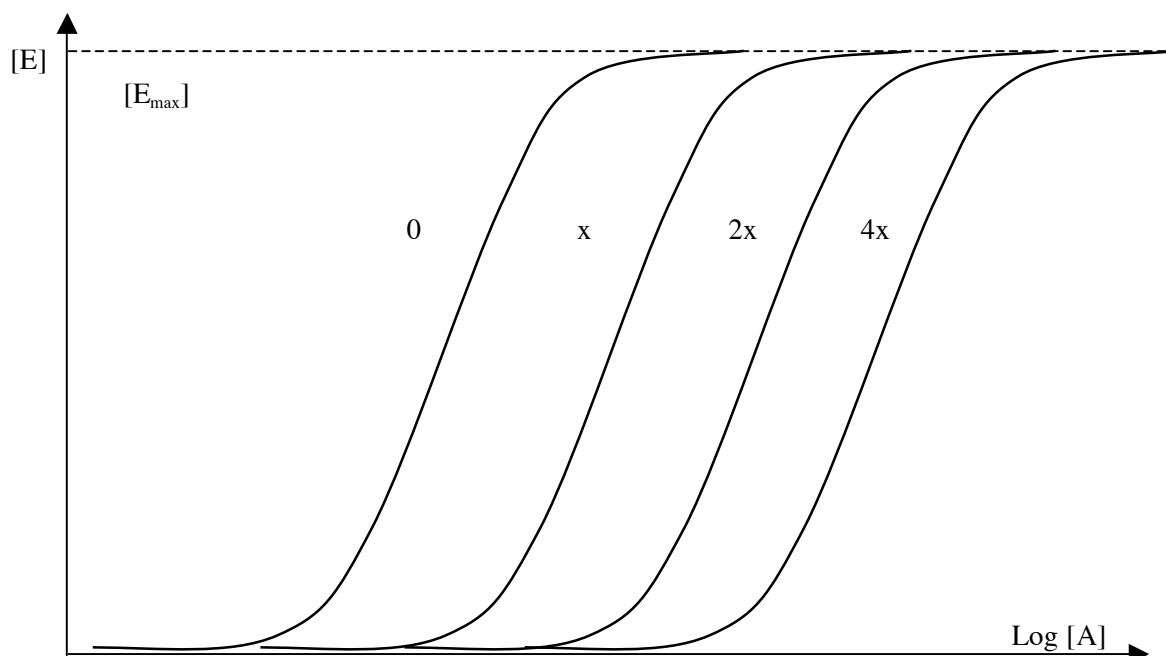


figure 2.4.-4 : interaction compétitive, courbes doses/effets - [A] doses de l'agoniste A, [E] intensité de l'effet due à A, $[E_{max}]$ intensité maximale de l'effet due à A, [B], x, 2x, 4x doses de l'antagoniste B.

2^{ème} cas : si $\beta < 1$ antagonisme compétitif partiel

B est actif, mais moins puissant que A, $\beta < \alpha$; les récepteurs qu'il occupe, le sont moins efficacement que par A. À nombre égal de récepteurs occupés en tout, l'effet diminue lorsque B remplace A sur l'un d'eux.

Les substances B de ce type sont actives lorsqu'elles sont seules, ce sont des agonistes ; mises en présence d'un agoniste plus puissant, elles se comportent pour celui-ci comme un antagoniste. On parle d'agonistes (ou d'antagonistes) partiels.

3^{ème} cas : $\beta = 1$

A et B ont la même efficacité. L'effet est le même quel que soit celui qui occupe le récepteur. On a une simple addition d'effets.

1.3.4.2. Interaction par blocage irréversible des récepteurs

Certaines substances peuvent s'unir avec les récepteurs par des liaisons fortes de type covalent, irréversibles ou tout au moins difficilement réversibles. Elles empêchent alors d'une manière prolongée la fixation de l'agoniste A et donc la possibilité d'action pharmacologique. Cette interaction est non compétitive car il n'y a pas de déplacement possible (elle n'est pas soumise à la loi d'action de masse). Ces corps sont rarement utilisés en thérapeutique.

Exemple : les halogéno-éthylamines (B) bloquent « irréversiblement » certains récepteurs (α) des catécholamines (A).

1.3.4.3. Interactions allostériques

A se fixe sur un site actif RA et provoque l'effet E. B se fixe sur un autre site RB du même récepteur, différent de RA, mais sans entraîner E (figure 2.3.-5). La perturbation moléculaire provoquée par la formation du complexe RB, modifie le site RA (figure 2.4.-6). Si cette

modification le rend plus apte à interagir avec A, il y a potentialisation ; dans le cas inverse, il y a antagonisme, qui sera qualifié de non compétitif.

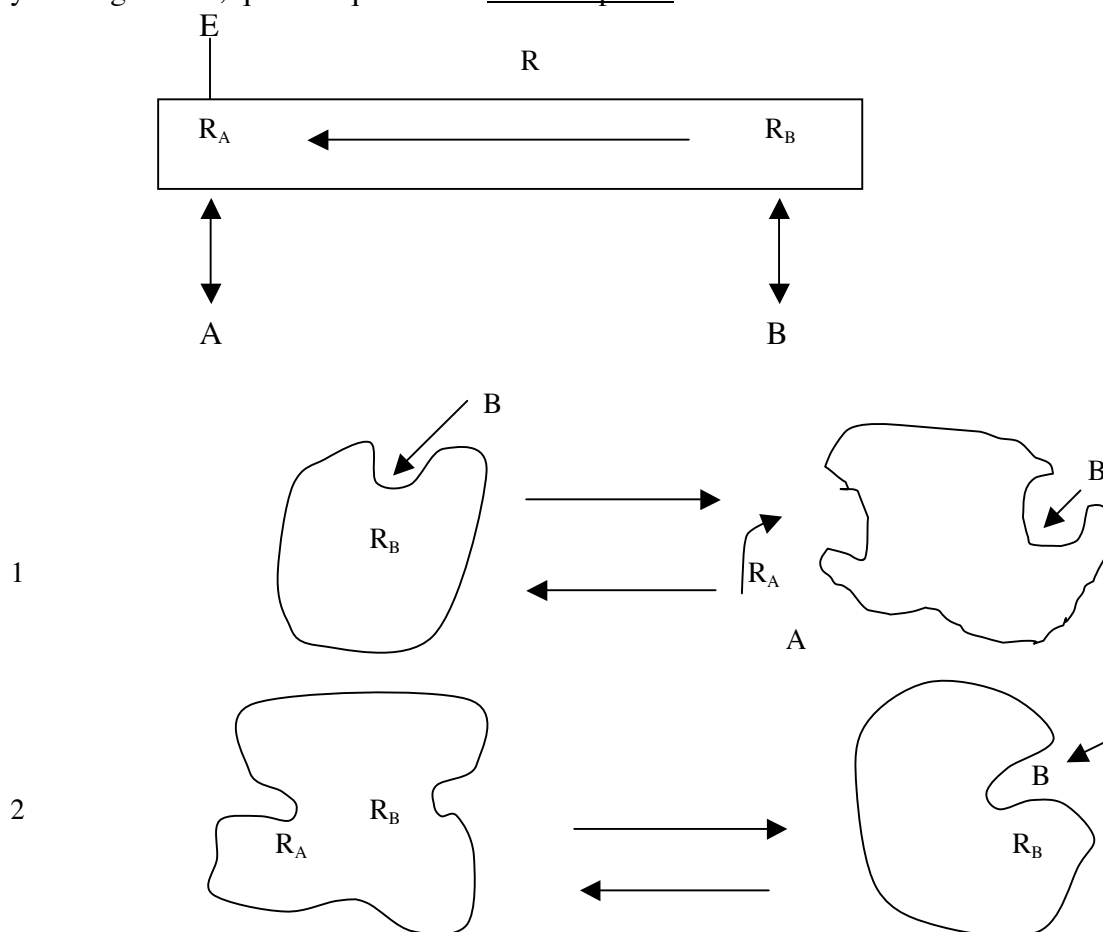


figure 2.4.-5 : interaction allostérique - A agoniste, B deuxième substance, R_A site actif du récepteur, R_B site allostérique du récepteur, E effet, 1 potentialisation, 2 antagonisme.

1.3.4.4. Interactions fonctionnelles

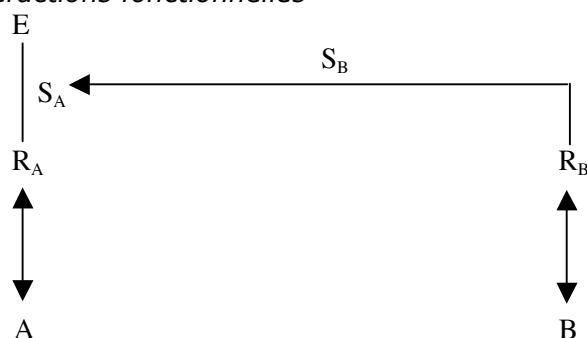


figure 2.4.-6 : interaction fonctionnelle - A et B substances, R_A et R_B récepteurs de A et B respectivement, E effet, S_A et S_B stimuli.

Les substances A et B se fixent sur des récepteurs distincts, R_A et R_B , provoquant des stimuli S_A et S_B ; elles mettent en jeu le même organe effecteur à travers le couplage C, dont la partie terminale est commune à leurs deux modes d'action (figure 2.4.-7). Elles n'influencent donc pas leur fixation sur leurs récepteurs respectifs, mais leur interaction se situe à un stade ultérieur de la relation stimuli-effet. Selon les cas, on pourra avoir addition ou potentialisation

réciroque. A la différence des interactions physiologiques, les interactions fonctionnelles concernent des substances agissant sur la même fonction physiologique.

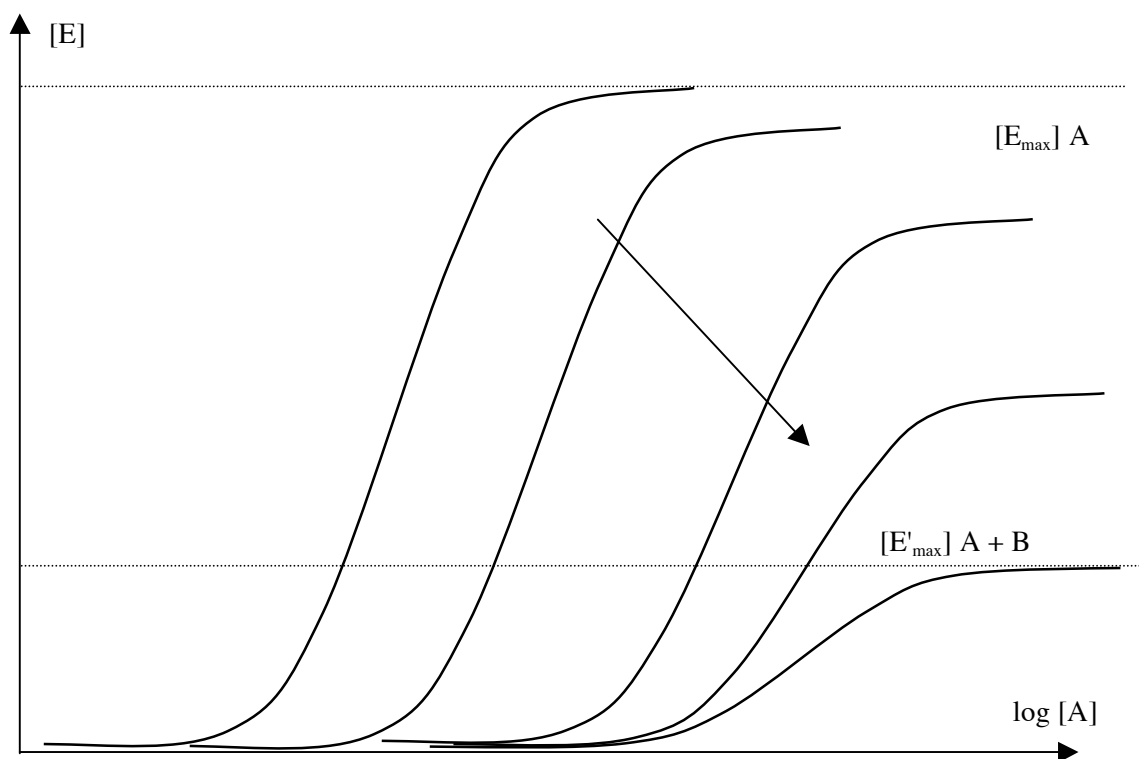


figure 2.4.-7 : antagonisme non compétitif, courbes doses/effet - $\log[A]$ doses de l'agoniste A, $[E]$ intensité de l'effet due à A, $[E_{\max}]$ intensité maximale de l'effet due à A, B antagoniste, $[E'_{\max}]$ intensité maximale de l'effet due à A en présence de B ; \longrightarrow doses croissantes de B.

On peut également envisager que l'intervention de B vienne contrecarrer le couplage C ; ce blocage empêche que la fixation de A sur les récepteurs RA se manifeste par l'effet E sans que la fixation soit entravée. B est un antagoniste non compétitif de A. Exemple : la papavérine empêche la contraction des muscles lisses provoquée par le chlorure de baryum.

Remarque : l'antagoniste non compétitif peut ainsi entraver l'action des différents agonistes A1, A2, A3, ... qui se fixent sur les récepteurs différents R1, R2, R3... entraînant cependant le même effet E par un couplage ayant une partie commune que bloque B.

Les courbes doses/effets (figure 2.4.-7) sont caractérisées par leur aplatissement progressif au fur et à mesure de l'augmentation de la concentration en antagoniste, ce qui traduit la paralysie progressive, proportionnelle à cette dernière, de la transmission du stimulus à nombre égal de récepteurs occupés.

Remarque : les interactions allostériques et fonctionnelles sont toutes deux non compétitives, mais dans le premier cas le mécanisme ne concerne qu'un seul récepteur avec deux sites actifs, tandis que dans le second deux récepteurs distincts sont en jeu.

1.3.4.5. Inversion d'action

Le médicament A utilisé seul donne l'effet E. Administré après la substance B, A produit l'effet opposé - E.

L'exemple classique est celui de l'adrénaline ; on explique ceci par l'existence de deux populations de récepteurs pour A, dont la stimulation donne des effets opposés

(vasoconstriction/vasodilatation). La stimulation simultanée entraîne un effet dominant (vasoconstriction). Si B supprime les effets résultant de la stimulation de cette population, l'effet dominé est démasqué (vasodilatation).

2. INCOMPATIBILITES

2.1. Définition

Il y a incompatibilité entre les composants (principes actifs et autres composants inactifs) d'une préparation lorsque cette préparation est inadministrable (par la voie choisie), inefficace ou dangereuse. Ce mélange de constituants a lieu hors de l'organisme.

2.2. Dans l'industrie

A priori, les spécialités pharmaceutiques sont dépourvues d'incompatibilités.

2.3. A l'officine

Les incompatibilités doivent être évitées dans les préparations magistrales (peu fréquentes actuellement !). C'est un problème de prescripteur et surtout de pharmacien.

2.4. Chez le malade

Il peut y avoir incompatibilité lors de l'administration concomitante de deux médicaments.

Elle peut aussi résulter d'un mélange impromptu de médicaments, par déconditionnement, procédé courant et condamnable.

Enfin et surtout, les malades procèdent parfois de leur propre chef à des associations imprévisibles.

2.5. Par le médecin ou l'infirmière

Il ne faut pas prescrire ou administrer ensemble des médicaments incompatibles. Il existe des tableaux de comptabilités et incompatibilités, en fait peu usités, et elles sont, en principe, signalées dans la notice.

Exemples : injection : phénobarbital et seringues en plastique ; pénicilline G et sérum glucosé en perfusion.

Incompatibilités : consultez la documentation !

| | | |
|---------------------|----------------------|----------------------------------|
| Voir aussi : | Chapitre 1.3. | Phase vasculaire |
| | Chapitre 1.4. | Phase tissulaire |
| | Chapitre 2.1. | Effets pharmacodynamiques |
| | Chapitre 2.6. | Effets nocifs |

CHAPITRE 2.5.

VARIATIONS DES EFFETS

VARIATIONS DES REPONSES

Remarque : le titre classique de ce chapitre est « variations des effets des médicaments », mais, d'après la distinction faite précédemment entre effets et réponses (voir chapitre 2.3.), il vaut mieux parler de « variations des réponses ».

Les réponses aux médicaments présentent des variations importantes chez la même personne avec le temps, soit d'une personne à l'autre. Certaines sont quantitatives (mêmes effets, intensités différentes), d'autres sont qualitatives (effets différents). De nombreux facteurs sont à l'origine de ces variations ; tous ne sont pas forcément connus, ce qui dans un cas particulier ne permet pas toujours la prévision, donc l'adaptation du traitement.

1. MECANISMES

On oppose classiquement les mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

1.1. Variations pharmacocinétiques

La concentration au niveau du site d'action (donc l'intensité de l'effet) est différente entre individus (tout étant égal par ailleurs, notamment la posologie). Ceci résulte de différences individuelles dans l'absorption, la diffusion, le métabolisme, l'élimination. Ces variations sont surtout quantitatives.

1.2. Variations pharmacodynamiques

La réponse est différente entre individus pour la même concentration au niveau du site d'action :

- variations quantitatives : effet atténué ou augmenté (en intensité ou en durée)
- variations qualitatives : effet différent (on parle parfois d'idiosyncrasie), dû à des mécanismes divers, hérédité (pharmacogénétique), immunologie (allergie médicamenteuse), modifications au niveau des récepteurs, etc.

2. VARIATIONS EN FONCTION DU PRESCRIPTEUR

Les effets d'un même médicament peuvent être influencés par la personnalité ou le comportement du prescripteur. Ces phénomènes appartiennent au domaine de l'effet placebo (cf. chapitre 2.2.) Ceci est banal dans la pratique courante. On l'observe aussi au cours des

essais cliniques lorsque interviennent plusieurs investigateurs ou plusieurs centres (cf. chapitre 4.2.).

3. VARIATIONS EN FONCTION DU MEDICAMENT

Les effets d'un même médicament peuvent être influencés par sa forme pharmaceutique et sa voie d'administration, sa posologie, la répétition de ses administrations.

3.1. Forme pharmaceutique et voie d'administration

Le choix de la forme et de la voie d'administration dépend :

- des propriétés physico chimiques du médicament
- du siège de l'affection : le médicament doit pouvoir l'atteindre ; ce problème est l'un des plus difficiles de la pharmacie ; beaucoup de substances actives *in vitro* sont inactives *in vivo* faute de pouvoir atteindre leur cible en quantité suffisante (non absorption digestive, barrage hépatique, barrière hémato-encéphalique)
- de la pharmacocinétique qui doit permettre d'atteindre et de maintenir des concentrations actives, d'où le choix selon les cas de formes rapides ou retard
- du confort du malade : la voie orale est en règle la mieux acceptée ; la diminution du nombre des prises est toujours appréciée.

3.2. Posologie

On entend par posologie la quantité administrée chaque fois (prise ou dose unitaire) et le rythme des administrations.

A chaque posologie correspondent des concentrations plasmatiques et tissulaires différentes, ce qui entraîne des variations de l'intensité de l'effet pharmacodynamique, donc de la réponse. En faisant varier la dose, on obtient une courbe dose/réponse (dont on a vu qu'elle n'était pas aussi « pure » que la courbe concentration/effet).

On décrit trois plages de posologies :

- posologies (doses) infraliminaires : il n'y a pas d'effet ; les doses administrées sont inférieures au seuil
- posologies (doses) efficaces : pour une certaine dose, l'effet apparaît ; son intensité augmente avec la posologie jusqu'à un maximum. Si cet effet est l'effet principal, les doses thérapeutiques sont celles qui permettent de l'obtenir avec une intensité suffisante. Mais, le produit provoque en général une série d'effets secondaires, $E_1 E_2 \dots E_n$. Les courbes doses/réponses sont évidemment différentes pour chacun d'eux
- posologies (doses) toxiques : aux doses élevées, il apparaît des phénomènes morbides qui provoquent des troubles des grandes fonctions physiologiques et même, mettent en jeu la vie du malade. Il peut s'agir de l'accentuation exagérée d'un effet pharmacodynamique existant aux doses efficaces, ou d'un effet nouveau. Tout médicament actif devient dangereux à doses excessives. On parle en clinique de surdosage ou d'intoxication.

En changeant la dose unitaire et/ou le rythme d'administration, on modifie l'allure des courbes de réponse. Tout le problème est de choisir la posologie de manière à rester dans la zone efficace et d'éviter les passages en zones inefficace ou toxique. Schématiquement, augmenter la prise unitaire et espacer les administrations est plus confortable pour le malade, mais accroît les fluctuations et expose à ces inconvénients, et inversement.

3.3. Influence de la répétition des administrations

On administre le même médicament A, à la même dose [A] sous la même forme pharmaceutique et par la même voie d'administration, à des temps, T_0, T_1, \dots, T_n successifs.

3.3.1. 1^{er} cas

L'effet enregistré est le même à chaque administration, $E = E_1 \dots = E_n$ et son intensité est identique $\{E\} = \{E_1\} = \dots = \{E_n\}$.

La répétition des administrations n'a aucun effet sur la réponse pharmacodynamique et donc sur l'efficacité thérapeutique.

3.3.2. 2^{ème} cas

L'effet E reste le même, mais son intensité $\{E\}$ varie.

3.3.2.1. Diminution progressive de l'intensité de l'effet E

$\{E_n\} < \dots < \{E_1\} < \{E\}$.

Ce cas peut correspondre à deux phénomènes, la tolérance acquise et la tachyphylaxie. La différence entre les deux phénomènes n'est pas tranchée ; en principe on parle de :

- tolérance acquise (ou désensibilisation) pour des phénomènes se développant graduellement au fil des jours ou plutôt des semaines
- tachyphylaxie pour des phénomènes se développant rapidement en minutes ou en heures.

A. Caractéristiques

- progressive : la tolérance apparaît lentement avec la répétition des administrations. Son importance croît avec la durée du traitement. Elle n'existe jamais à la première administration. En général, elle se manifeste d'autant plus vite que les administrations sont rapprochées
- relative : l'augmentation de la dose permet de retrouver l'intensité initiale de l'effet
- temporaire et réversible : après l'arrêt des administrations, la tolérance s'affaiblit progressivement puis disparaît complètement. Les doses initiales retrouvent leur pleine efficacité. Cette disparition est d'autant plus rapide que la tolérance a été longue à s'établir
- partielle : la tolérance diminue inégalement les différents effets pharmacodynamiques d'un même médicament. Certains peuvent y échapper complètement
- croisée : dans certains cas, la tolérance peut s'étendre aux médicaments de structure chimique voisine ou même, à toutes les substances provoquant l'effet pharmacodynamique concerné.

B. Mécanismes

Ils sont multiples, non univoques, souvent mal explicités.

B.A. modifications pharmacocinétiques, donc des quantités de médicament présentes dans l'organisme, se traduisant par une diminution de la concentration plasmatique. Il peut s'agir de

diminution de l'absorption, d'augmentation du métabolisme (le cas majeur est celui de l'induction des enzymes microsomiales du foie), etc.

B.B. modifications pharmacodynamiques résultant par exemple de la :

- diminution de la formation ou de la libération d'une substance physiologique
- désensibilisation des récepteurs par changement de conformation
- diminution du nombre de récepteurs.

B.C. réactions physiologiques « compensant » l'effet.

3.3.2.2. Augmentation progressive de l'intensité de l'effet E

$\{E_n\} > \{E_1\} \dots > \{E\}$

L'augmentation de l'intensité de l'effet peut provenir de phénomènes de pharmacocinétique ou de modifications cellulaires.

Les modifications portant sur la pharmacocinétique (augmentation de l'absorption, diminution du métabolisme ou de l'élimination) sont rares, sauf si elles résultent d'inhibition enzymatique ou de lésions tissulaires provoquées par le médicament (lésions rénales empêchant l'élimination urinaire, par exemple).

Le phénomène d'accumulation intéresse des substances d'affinité importante pour les tissus cible. Si les administrations sont suffisamment rapprochées, l'élimination n'est pas suffisante pour ramener la concentration tissulaire au taux initial. Les quantités contenues dans l'organe croissent progressivement, l'effet augmente.

Au niveau cellulaire, on peut également concevoir une augmentation de la réceptivité cellulaire par augmentation du nombre ou de la sensibilité des récepteurs.

3.3.3. 3^{ème} cas : variations qualitatives

La répétition des administrations entraîne l'apparition d'effet $E'_1 \dots E'_n$ nouveaux.

En règle, il s'agit d'un phénomène indésirable, voire dangereux. En particulier :

- toxicité cumulative : l'apparition de l'effet nouveau E' dépend de la quantité totale administrée, quel que soit le rythme d'administration. Toutes les doses comptent. E' apparaît lorsqu'une quantité seuil est atteinte (exemple : streptomycine et lésions auditives)
- allergie : l'apparition de l'effet E' résulte d'un mécanisme immunologique.

4. VARIATIONS EN FONCTION DU PATIENT

4.1. Individu et population

Le problème peut être envisagé en considérant un patient, ou une population, ou en comparant deux populations. Les variations sont expliquées par de multiples paramètres.

4.1.1. Pour un sujet donné

Pour un individu donné, la voie d'administration étant fixée, l'intensité de la réponse dépend de la dose (cf. 3.2.). Toutefois, chez certains patients seront observés des effets particuliers qualitativement différents.

4.1.2. Dans une population

A une dose donnée, l'intensité de la réponse varie avec les sujets : on obtient une courbe en cloche (Gauss) ce qui rend compte de la pluralité des facteurs qui interviennent (courbe unimodale). C'est une variation quantitative (figure 2.5.-1).

Aux extrémités de la courbe, l'intensité de la réponse peut être insuffisante ou excessive, ce que l'on désigne par les termes de tolérance congénitale ou d'intolérance relative. Dans les cas où ces phénomènes sont marqués, il faudra ajuster le traitement selon une variable dont on sait qu'elle les influence (âge, poids...).

Si on change la dose, la courbe en cloche va se déplacer selon le cas, vers la gauche ou vers la droite. Une partie de la population sera donc en zone inefficace ou en zone toxique !!!

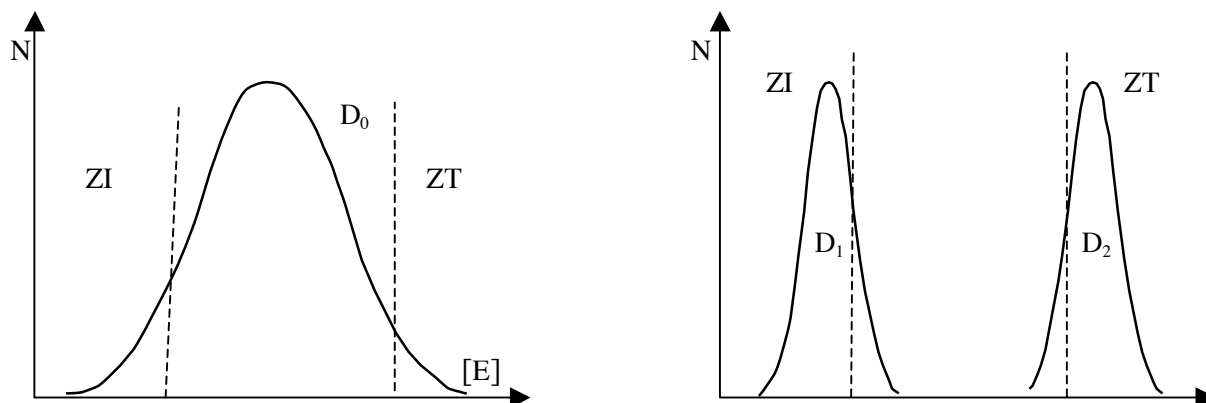


figure 2.5.-1 : variations de l'intensité de l'effet dans une population, influence de la dose – [E] intensité de l'effet, N nombre de sujets, D_0 , D_1 , D_2 , doses, ZI zone des doses inefficaces, ZT zone des doses toxiques.

Parfois, on observe une courbe bimodale correspondant à deux sous-populations (figure 2.5.-2). Ceci traduit l'existence d'un facteur prédominant pouvant exister sous deux états (il s'agit souvent, mais pas forcément, d'un facteur génétique).

4.1.3. Entre populations

Si on considère deux populations différentes, on obtiendra deux courbes de Gauss unimodales. Le problème sera de savoir s'il s'agit de deux populations distinctes ou de deux échantillons d'une même population. La solution de ce problème est statistique.

Si on est en présence de deux populations distinctes, on cherchera si la différence vient de facteurs acquis (alimentaires, culturels, environnementaux) ou innés (génétiques) : c'est le propos de l'éthnopharmacologie et de la pharmacogénétique.

Les exemples ne sont pas rares. Le problème consiste dans leur incidence pratique. L'argument a été, et reste, très employé pour s'opposer à la reconnaissance des études d'un nouveau médicament faites dans un autre pays ou dans une autre partie du monde. La part entre science et protectionnisme est elle-même variable...

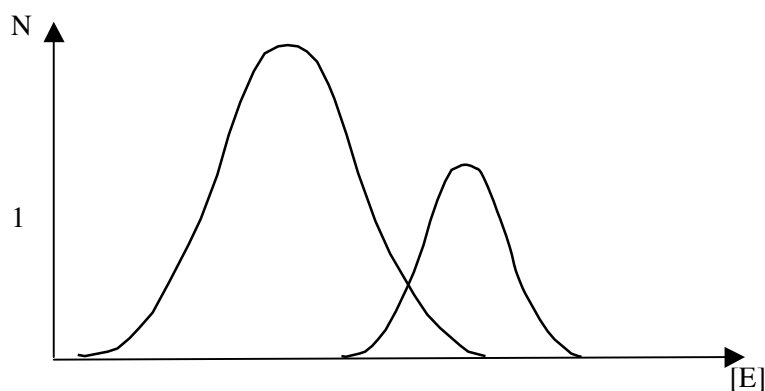


figure 2.5-2 : variations de l'intensité de l'effet dans une population, courbe bimodale - [E] intensité de l'effet.

4.2. Sexe

En règle générale, il n'a pas d'influence dans l'espèce humaine (des différences ont été mises en évidence chez l'animal relevant notamment des enzymes du métabolisme), mis à part bien entendu le cas des hormones sexuelles. Il faut cependant tenir compte du morphotype, la femme ayant en général un poids plus faible et une masse grasseuse relativement plus élevée que l'homme.

4.3. Morphotype

La variabilité du morphotype est grande dans l'espèce humaine.

Le volume relatif des tissus change avec les individus, donc les volumes de distribution. La part relative du tissu adipeux est importante dans le devenir des médicaments liposolubles.

On estime que ce qui est important est la « masse active », celle qui participe aux échanges et aux métabolismes rapides. Cette notion reste malgré tout imprécise et non appréciable en pratique. On admet qu'elle est proportionnelle à la surface cutanée. Celle-ci serait le paramètre à mettre en relation avec la dose de médicament. Malheureusement, ce n'est pas une donnée immédiate ; elle ne peut être appréciée qu'à partir de la taille et du poids grâce à des abaques ou des algorithmes. En pratique, on a recours à la surface cutanée que dans le cas de médicaments extrêmement toxiques (anticancéreux).

Le poids n'est qu'une approximation du morphotype (il est proportionnel à un cube et non à un carré comme la surface cutanée. Il faudrait utiliser la puissance $2/3$ du poids !).

Surface cutanée : souhaitable, mais peu pratique.

Poids : approximatif, mais utile.

Age ; approximatif, et discutable.

4.4. Age

Les effets des médicaments, leur pharmacocinétique et les posologies sont habituellement décrits pour le sujet adulte. Aux deux extrémités de la vie, des variations importantes peuvent s'observer.

4.4.1. Chez le nouveau-né (a fortiori, le prématuré !)

Le nouveau-né présente un certain nombre d'immaturités :

- immaturité des barrières cutanée, intestinale et surtout hémato-méningée, plus perméables
- immaturité des métabolismes pendant au moins 8 semaines dont la traduction en pathologie est, par exemple, l'ictère nucléaire ou le « *grey syndrom* » au chloramphénicol. La clairance métabolique est diminuée en raison de l'immaturité des systèmes enzymatiques, notamment les oxydases microsomiales, l'acétyl-transférase et la glucuron-conjugase
- immaturité rénale : l'élimination des médicaments est en règle diminuée par rapport à l'adulte : la clairance rénale est 20 % de celle de l'adulte (mais deux fois celle de l'adulte, à 6 mois).

Il présente une sensibilité particulière aux dépresseurs respiratoires (par exemple, opiacés) et aux convulsivants (par exemple, fièvre). Il peut aussi présenter des réactions paradoxales à certains médicaments (par exemple, amphétamines, benzodiazépines).

Son volant de régulation homéostatique est faible (par exemple, déshydratation par hyperthermie).

Des règles spéciales de posologies existent pour le nourrisson (de 0 à 30 mois).

4.4.2. Chez l'enfant

La pharmacopée entend par enfant la tranche d'âge entre 30 mois et 15 ans. Son comportement cinétique est en règle équivalent à celui de l'adulte.

Le critère de pondération de la posologie le plus exact serait la surface cutanée. Il n'existe que des relations approximatives entre âge ou poids *versus* posologie. Cependant des fourchettes d'âge ou de poids sont souvent utilisées, car commodes. Se méfier si le morphotype s'écarte par trop de la moyenne.

Il existe par ailleurs de nombreuses « formules de conversion » des doses adultes en fonction du poids ou de l'âge. Elles sont discutables et à éviter.

La croissance et l'immaturité sexuelle obligent à des précautions particulières, relatives surtout aux hormones.

Posologie infantile : consultez la documentation.

4.4.3. Chez la personne âgée

Le seuil est individuel et difficile à définir à partir de l'état civil (60 ? 65 ? 70 ans ?).

Les facteurs de variation sont multiples, mais surtout cinétiques. En règle générale, on observe une variabilité accrue des paramètres pharmacocinétiques. Les demi-vies d'élimination sont en général allongées, les volumes de distribution augmentés pour les médicaments liposolubles, diminués pour les médicaments hydrosolubles. On rappelle que ce qui compte, ce sont les clairances qui conditionnent les taux plasmatiques ! Le comportement de chaque médicament sera fonction de ces variations et de ses caractéristiques. Il n'y a donc pas de règle générale.

| | | | |
|---------------------|--|-----------------------------|--|
| Absorption | pH gastrique motricité digestive débit sanguin | + - - | |
| Distribution | eau corporelle totale masse maigre tissu adipeux albuminémie capacité de fixation fraction libre | - - ++ - - + | 10 à 15 % 15-50 g/l (vs 30-50) |
| Métabolisme | oxydases microsomiales foie/poids corporel débit sanguin foie effet premier passage biodisponibilité <i>per os</i> | - - - - + | - 1,6 %/10 ans |
| Elimination | filtration glomérulaire | - | - 25 % à 50 ans - 50 % à 75 ans voir formule de COCKCROFT (ch.1.5.) |

+ augmentation, - diminution

Ils sont aussi pharmacodynamiques :

- la « sensibilité » aux médicaments varie pour les mêmes concentrations plasmatiques. En règle elle est accrue, mais il y a des exceptions
- cette variation de sensibilité peut dépendre de l'effet (exemple : anxiolytiques et hypnotiques provoquent plus de confusion et moins de sédation)
- certaines fonctions physiologiques régulatrices peuvent être altérées et modifier la réponse globale (exemple : le réflexe vasopresseur est atténué, d'où une sensibilité plus grande aux antihypertenseurs).

En conclusion les variations sont fréquentes et dépendent :

- très largement de l'individu (et sont donc en partie difficilement prévisibles)
- du médicament (d'où l'intérêt de la documentation).

On conseille généralement de diminuer les doses par rapport à l'adulte, ce qui est prudent mais parfois l'inverse de ce qu'il faudrait faire !

Personne âgée : prudence !
Pas de règle générale pratique : consultez la documentation.

4.5. Hérité : pharmacogénétique

On appelle pharmacogénétique,
la science qui étudie les effets des médicaments en fonction de l'hérédité.

L'étude de la pharmacogénétique a pour but d'améliorer la maîtrise de la variabilité individuelle dans l'utilisation des médicaments. Son objectif final est l'individualisation du traitement médicamenteux, permettre le choix de la molécule et de sa posologie les mieux adaptées à chaque patient. Ceci suppose l'identification des facteurs héréditaires conditionnant la cinétique et les effets des médicaments ainsi que la disposition de tests simples permettant leur mise en évidence rapide en clinique. Malgré des progrès ponctuels, on est encore loin de la médecine prédictive et individualisée que cette démarche vise. L'apport de la pharmacogénétique porte encore principalement sur le déterminisme de certains effets indésirables.

L'hérédité influence qualitativement et quantitativement les réponses aux médicaments à travers la constitution génétique du sujet. Les gènes conditionnent la synthèse et le taux des protéines dont l'intervention est essentielle dans le devenir et l'action des médicaments.

La transmission de la réponse aux médicaments se fait selon les lois de la génétique. En pratique, cela veut dire que si l'on constate une réponse particulière chez un membre d'une famille, ce caractère sera présent chez les autres avec une fréquence et une pénétrance définies par les caractéristiques génétiques. Cela peut impliquer une mesure d'exclusion de certaines substances dans une famille.

Les variations peuvent porter sur la pharmacocinétique et sur la pharmacodynamie.

4.5.1. Mise en évidence

La mise en évidence du caractère génétique d'une variation est plus ou moins difficile. On observe le phénotype. Lorsque la variation est due à un gène unique pouvant exister selon plusieurs allèles, d'influence importante dans le devenir ou l'action du médicament, on constate l'existence de deux (ou plusieurs) sous-populations nettement distinctes. A l'opposé lorsque plusieurs gènes, d'influences modestes, interviennent, les sous-populations s'interpénètrent largement.

Le caractère héréditaire peut être reconnu en étudiant des paires de jumeaux : la variabilité des réponses est significativement moins importante entre vrais jumeaux qu'entre faux jumeaux.

En clinique, on procède au phénotypage pour tester un polymorphisme génétique portant sur la pharmacogénétique grâce :

- soit à des tests fonctionnels : administration d'une substance de référence, dosage de la molécule mère et de son métabolite, calcul du rapport (indice de métabolisation). Ces tests présentent un risque (faible), celui de l'administration d'une substance exogène, mais, surtout, leur résultat peut être influencé par une variabilité d'origine non génétique
- soit à des test *in vitro* sur prélèvement sanguin ou biopsie de mesure d'activité enzymatique ou de fixation sur des récepteurs.

Le génotypage, sur prélèvement sanguin, fait appel aux techniques de génétique moléculaire. S'il met en évidence directement la modification génétique, il ne renseigne pas sur ses conséquences fonctionnelles.

4.5.2. Polymorphisme génétique et pharmacocinétique

Selon la règle « un gène, une enzyme », l'hérédité règle la nature et l'activité des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments. Les gènes conditionnent également la synthèse des protéines de transport intervenant dans le franchissement des barrières :

- anomalies de la résorption
- polymorphisme des enzymes de la métabolisation
 - phase I : polymorphisme du cytochrome P.450 et de ses iso-enzymes alcool et aldéhyde déshydrogénases
 - phase II : polymorphisme porte sur tous les enzymes des conjugaisons.

4.5.3. Polymorphisme génétique et pharmacodynamie

La génétique peut intéresser la synthèse des récepteurs ou bien celles d'enzymes et de protéines intervenant dans le processus biochimique consécutif au stimulus. La sensibilité au médicament est alors modifiée.

Exemples portant sur le polymorphisme des récepteurs :

- récepteurs à la ryanodine et hyperthermie maligne après anesthésie
- polymorphisme du récepteur β_2 et réponse aux β -bloquants
- polymorphisme du transporteur de la sérotonine et réponse aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Exemples portant sur le polymorphisme des enzymes :

- déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (crise hémolytique)
- déficit en pseudocholinestérases (prolonge l'effet des curarisants)
- enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteurs.

4.5.4. Pharmacogénétique humaine clinique

Les variations dans la cinétique ou les effets des médicaments peuvent être quantitatives ou qualitatives.

La plupart des variations quantitatives n'ont pas de conséquences cliniques évidentes. Tout au plus, elles peuvent nécessiter des adaptations de posologie. Mais il n'en est pas toujours ainsi :

- une réponse insuffisante due soit à un défaut d'absorption, une métabolisation trop rapide, une élimination accrue, soit à une hyposensibilité de la cible, peut être surmontée par une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, mais expose à l'apparition accrue d'effets secondaires
- à l'inverse, une réponse exagérée peut faire courir des risques en début de traitement, mais peut être corrigée par une diminution de la posologie.

Les variations qualitatives sont en règle plus spectaculaires entraînant une résistance au traitement ou un effet indésirable :

- l'absence de réponse au traitement résultant d'une modification de la cible oblige à changer de médicament : les malades sont des « non répondeurs »
- l'apparition d'effets indésirables, on parle d'« idiosyncrasie ».

4.5.5. Pharmacogénétique et effets nocifs cliniques

En se limitant à des cas qui posent des problèmes pratiques au médecin, les effets nocifs liés à la pharmacogénétique peuvent pragmatiquement être classés en deux catégories (voir chapitre 6.4.) :

- gène silencieux : la personne ne présente aucune particularité apparente. Seule, l'administration du médicament met en évidence l'existence d'un allèle particulier.

Ce cas peut être dangereux si la réaction inattendue est agressive pour le sujet. L'allèle peut être habituellement dépisté par des examens biologiques préalables ; encore faut-il qu'ils apparaissent suffisamment utiles pour être effectués.

- maladie génétique : le patient présente une pathologie apparente, une maladie génétique. Ce diagnostic implique des réactions atypiques à certains médicaments. Le caractère étant héréditaire, la même affection et les mêmes réactions doivent être redoutées dans la famille. Cependant, la réaction médicamenteuse atypique peut parfois être révélatrice de la maladie.

4.5.6. Pharmacogénétique animale

Il existe évidemment une pharmacogénétique chez les animaux. Certains de ces aspects sont susceptibles de nous intéresser :

- résistance des bactéries aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques se transmet héréditairement aux bactéries filles. Ce phénomène est d'une importance considérable puisqu'il entraîne l'inactivité de l'antibiotique vis-à-vis de la souche intéressée et l'échec de la thérapeutique. Il importe d'en connaître le déterminisme pour utiliser rationnellement les antibiotiques.

- résistance des parasites aux antiparasitaires

Certaines résistances acquises de parasites sont de type génétique. C'est le cas par exemple pour les plasmodium du paludisme. Dans certaines zones d'endémies, des substances deviennent inefficaces.

- expérimentation animale en pharmacologie

On a intérêt en pharmacodynamie de contrôler au maximum tous les facteurs de variation. On limite ainsi l'écart-type, ce qui permet de comparer plus aisément les doses successives d'une même substance ou l'effet de plusieurs produits et de mettre en évidence des différences réelles d'activité. On cherche donc à avoir des animaux homogènes au point de vue génétique. Pour cela, on utilise des « lignées pures » obtenues en croisant à chaque génération les frères et les sœurs. On montre qu'au bout de quelques générations, tous les gènes sont homozygotes. Tous les animaux sont donc alors identiques au point de vue génétique.

Ceci a permis la sélection d'allèles particuliers, habituellement récessifs, que l'on peut ainsi maintenir. On dispose alors d'un matériel animal qui présente des réactions atypiques ou des pharmacocinétiques particulières (exemple : rats GUNN dépourvus de glucuronyl-transférase). Actuellement, la génomique permet d'isoler et d'insérer ou de supprimer des gènes intéressants (animaux transgéniques ou *knock out*).

4.6. Maladies : pathopharmacologie

L'existence d'un état pathologique peut modifier les effets d'un médicament. Les mécanismes peuvent être pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Un certain nombre d'exemples sont connus. Pour le médecin, c'est une question d'information et de documentation. Tout n'est que cas particulier.

Inversement un médicament administré pour traiter une pathologie, peut en aggraver une autre !

| Modification physiologique | Mécanisme | Pathologie de cause | Réponse modifiée pour |
|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| VARIATIONS PHARMACOCINETIQUES | | | |
| Absorption | stase gastrique | migraine | antalgiques |
| | malabsorption <i>per os</i> | insuffisances cardiaque ou pancréatique, syndrome néphrotique | médicaments liposolubles |
| Distribution | voies SC, IM | maladie de Biermer ictères | vitamine B12 vitamines liposolubles |
| | fixation sur albumine | insuffisance rénale | phénytoïne |
| Métabolisme | perméabilité BHM | méningites | antibiotiques |
| Elimination | | insuffisance hépatique | |
| | | insuffisance rénale | |
| VARIATIONS PHARMACODYNAMIQUES | | | |
| Récepteurs | anticorps | myasthénie | acétylcholinomimétiques, curares |
| | absence | diabète insipide néphrogène hypoparathyroïdisme | vasopressine, hormone antidiurétique |
| Couplage | réponse exagérée | insuffisance respiratoire | dépresseurs centraux |
| | réponses inattendues | insuffisance rénale | |

Pathopharmacologie : exemples.

4.7. Grossesse

La consommation médicamenteuse au cours de la grossesse est loin d'être négligeable. Elle augmente en fin de grossesse. Les études montrent que presque toutes les femmes prennent au moins un médicament au cours de leur grossesse, et la moitié au moins un pendant le premier trimestre. Une bonne partie (30 %) est consommée par automédication.

En règle générale, les modifications présentées par l'organisme maternel au cours de la grossesse se compensent plus ou moins et les conséquences cliniques sont nulles ou très faibles.

Le problème, mais il est majeur, est que les médicaments peuvent interférer avec la fonction de reproduction soit en l'inhibant (contraception), soit en entraînant des effets nocifs (cf. chapitre 6.6.).

4.8. Rythmes biologiques : chronopharmacologie

Un grand nombre de fonctions physiologiques présentent des variations périodiques d'activité (exemples : température corporelle, sécrétion surrénale, excrétion urinaire du potassium, menstruation, etc.).

Ces variations sont déterminées par des « horloges biologiques » ayant leur rythme propre. Dans de nombreux cas cependant, ce rythme est soumis à celui de variables externes qui imposent le leur : ce sont les « synchroniseurs » (par exemple : lumière, alimentation etc.). L'isolement d'un sujet dans une grotte sans repères temporels, permet de mettre en évidence que l'alternance veille/sommeil normalement synchronisée sur 24 heures, a un rythme spontané de 20 à 48 heures selon les sujets.

Suivant l'état de l'organisme soumis à ces variations, les effets des médicaments peuvent être influencés en modifiant :

- leur pharmacocinétique
- cycliquement la sensibilité du tissu cible (pharmacodynamie).

Les applications pratiques de la chronopharmacologie restent peu nombreuses en dehors de la corticothérapie au long cours et des anticancéreux.

Variations mensuelles

Variation de la sensibilité des organes sexuels féminins aux effets des œstrogènes et des progestatifs selon le stade du cycle menstruel.

Variations quotidiennes (rythmes circadiens ou nyctéméraux) :

- cycle de la sensibilité des récepteurs : corticoïdes (figure 24-3). Le fonctionnement de l'axe hypophyso-surrénalien (et la sécrétion de glucocorticoïdes) présente un maximum en début de matinée. C'est le moment où l'hypophyse est la moins sensible aux hormones circulantes. Au cours des traitements par les corticoïdes, l'administration du médicament le matin permet d'éviter un freinage excessif de l'hypophyse et de la surrénale. A l'inverse, si l'on veut inhiber leur fonctionnement, comme dans l'hyperplasie androgénique, il faut le donner le soir
- cycle pharmacocinétique : il existe un cycle du pH urinaire qui est plus élevé le jour que la nuit. Pour un acide faible, l'élimination est donc plus rapide (et la durée d'action plus courte) si le médicament est donné le matin que le soir. C'est l'inverse pour une base faible.

Cycle cellulaire

Certains anticancéreux ne sont actifs que sur des cellules en division et non pendant leur phase de repos. On les administrera donc à des intervalles réguliers de manière à atteindre les premières. Cette manière de faire évite d'exposer l'organisme en permanence au produit et permet d'utiliser de plus fortes doses tout en améliorant la tolérance.

Chronopharmacologie : exemples.

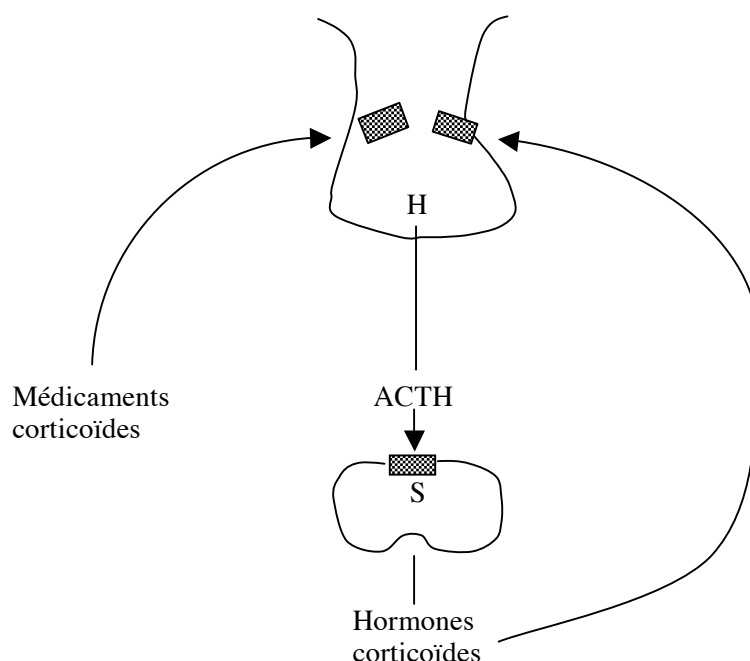


figure 2.5.-3 : rythmes circadiens, les corticoïdes - HT hypothalamus, H hypophyse, ACTH hormone corticotrope, S corticosurrénale.

4.9. Habitudes et comportements

4.9.1. Alimentation

Les aliments et la digestion peuvent intervenir sur la pharmacocinétique des médicaments.

Au point de vue de l'absorption, les aliments peuvent la diminuer, la retarder ou l'augmenter selon la substance considérée, à moins qu'ils n'aient aucune influence.

La vidange gastrique est retardée par les repas, les graisses, les acides, ce qui peut augmenter l'absorption des substances qui sont électivement résorbées à ce niveau et ralentir celle des autres. Par contre, l'administration de grandes quantités de liquide accélère cette vidange et a l'effet inverse.

La modification du pH gastrique peut également modifier l'absorption des acides et bases faibles (exemples : les laitages sont alcalins et le coca-cola est acide).

L'alimentation accroît la motilité intestinale. Il en est ainsi en particulier des fibres non digestibles. La réduction du temps de transit peut diminuer la quantité absorbée.

Le débit sanguin intestinal est augmenté au cours de la digestion, ce qui favorise l'absorption. Les sécrétions enzymatiques digestives peuvent favoriser ou défavoriser l'absorption des substances selon le cas. La sécrétion acide gastrique favorise l'absorption des acides faibles et diminue celles des bases faibles. Celle de bile favorise l'absorption des substances liposolubles.

Certains mécanismes actifs d'absorption peuvent être réduits par compétition avec des nutriments.

En règle générale, l'administration d'eau (outre le fait qu'elle minimise le risque de blocage des comprimés et de lésions caustiques) ou de formes liquides augmente l'absorption, ceci sans doute en raison d'une vidange plus rapide de l'estomac et d'une dispersion et dissolution plus aisées du médicament dans le milieu.

Enfin, et peut-être surtout, certains médicaments peuvent former des complexes avec des substances alimentaires. Ces complexes sont rejetés dans les selles et l'activité disparaît. A l'inverse, la dissolution de principes actifs lipidiques dans les graisses ou l'alcool alimentaires peut favoriser leur absorption.

D'une manière générale, tout ce qui ralentit le transit (aliments, médicaments, constipation, etc.) ralentit l'absorption mais augmente la quantité absorbée, et vice-versa. Ceci n'a d'importance pratique, en règle, que lorsqu'un effet immédiat est désiré (*analgésiques, hypnotiques*). Par contre, pour les traitements chroniques, l'état d'équilibre s'établit au même niveau.

La composition du régime alimentaire, la présence de certains aliments ou de certains contaminants non alimentaires peuvent entraîner une induction ou une inhibition enzymatiques, modifier la cinétique de certaines substances, leurs taux plasmatiques et tissulaires, donc leurs effets. Ces phénomènes prennent place soit au niveau des enzymes de métabolisation des médicaments (cytochromes et tout particulièrement le CYP3A4), soit au niveau des systèmes cellulaires de rejet (P glycoprotéine).

Nos connaissances en ce domaine sont fragmentaires et portent sur des substances tests (antipyrine, théophylline, phénacétine) ; voici quelques exemples (on se gardera de généraliser) :

- les régimes riches en protides sont inducteurs enzymatiques, les régimes riches en glucides inhibiteurs
- les choux, les choux de Bruxelles, les choux-fleurs sont inducteurs
- la viande grillée qui contient des résidus carbonneux riches en carbures polycycliques, active le métabolisme hépatique par rapport à la viande bouillie
- les insecticides, les pesticides, les additifs, etc. présents dans les aliments en tant que résidus sont également parfois inducteurs.

En pratique, l'incidence réelle sur l'efficacité thérapeutique semble rester minime, sauf quelques cas particuliers. Mais pas toujours :

- le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Il empêche le métabolisme intestinal des médicaments et l'effet de premier passage. Il augmente donc leur biodisponibilité. Son usage est formellement contre-indiqué lors de nombreux traitements !
- l'exemple inverse est celui, historique, de la tisane traditionnelle de millepertuis, inducteur enzymatique qui diminue la biodisponibilité.

Les aliments améliorent en général la tolérance gastrique.

Pendant ou en dehors des repas ?
Pas de règle générale : consultez la documentation.

4.9.2. Alcool

L'alcool influence les effets des médicaments de 3 façons :

- par dépression centrale

L'alcool à fortes doses est un dépresseur du système nerveux central.
Il potentialise les effets des médicaments dépresseurs centraux.

Il peut en résulter une somnolence et une diminution de la rapidité des réflexes qui peuvent être dangereuses en cas de conduite d'engin ou d'automobile. Il aggrave le pronostic des intoxications par ces substances ; il favorise la survenue de comas pour des doses parfois thérapeutiques.

Les principaux dépresseurs centraux visés sont les sédatifs, les hypnotiques, les tranquillisants, les neuroleptiques, les analgésiques et les antihistaminiques.

Les effets de l'association de l'alcool avec des stimulants centraux sont imprévisibles. Il n'existe pas de preuve, en particulier, que le café soit un antidote des effets dépressifs de l'alcool.

- en modifiant leur pharmacocinétique

L'alcool modifie l'activité des enzymes microsomiales. En dose unique et massive, l'alcool inhibe le métabolisme hépatique de nombreux médicaments ; il potentialise donc leurs effets et peut les rendre toxiques. L'alcool aggrave le pronostic des intoxications médicamenteuses.

En absorption continue, l'alcool est un inducteur enzymatique qui réduit donc les effets des mêmes médicaments.

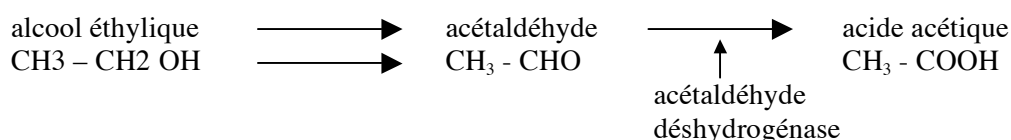
En doses répétées, l'alcool est un inducteur enzymatique.
En dose unique et massive, l'alcool est un inhibiteur enzymatique.

- par réaction vasomotrice

Le « syndrome vasomoteur médicament-alcool », souvent appelé « syndrome antabus », est provoqué par l'absorption d'alcool chez des malades prenant certains médicaments.

Cliniquement, il s'agit d'une rubéfaction intense du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax, de couleur pourpre violacé. Elle s'accompagne d'une sensation de cuisson. Il existe un malaise général avec céphalées, vertiges, palpitations, tachycardie et hypotension. L'accès dure de un quart d'heure à quelques heures et est en général suivi d'endormissement. Des aspects sévères avec collapsus peuvent s'observer, ainsi que des accidents vasculaires sur des terrains prédisposés.

Le mécanisme de cette vasodilatation est classiquement attribué à une inhibition par le médicament de l'acétaldéhyde-déshydrogénase qui catabolise l'acétaldéhyde formé à partir de l'alcool :



Les substances susceptibles de provoquer la réaction vasomotrice médicament-alcool d'une manière plus ou moins intense, sont :

| | | | |
|-----|----------------------------------|-----------|--------------------------------|
| +++ | disulfirame | ANTABUS | cures de dégoût |
| ++ | nitrofuranes | | antibiotiques |
| ++ | coprin noir d'encre | | champignon |
| + | imidazolés dont métronidazole | FLAGYL | antimycosiques antibiotique |
| + | chlorpropamide | DIABINESE | hypoglycémiant oral |
| +/- | tolbutamide | DOLIPOL | hypoglycémiant oral |
| +/- | quinacrine | | antipaludéen |

Les malades traités par ces produits doivent être prévenus d'avoir à éviter la prise d'alcool. En thérapeutique, les propriétés du disulfirame ne sont pratiquement plus employées dans les cures de dégoût (on provoque volontairement la réaction. On vise à empêcher la prise d'alcool en raison de ses conséquences désagréables et à créer un réflexe conditionné de dégoût. Les récurrences sont fréquentes après arrêt du médicament).

4.9.3. Tabac

La cigarette contient un grand nombre de principes actifs : nicotine, carbures polycycliques, cadmium, acroléine, résidus d'insecticides et de pesticides, etc. Parmi ceux-ci, les carbures polycycliques sont des inducteurs enzymatiques, mais qui n'affectent que le métabolisme d'un certain nombre de médicaments.

La démonstration chez l'homme de ces effets a pu être faite dans certains cas, sans que leurs conséquences pratiques soient toujours bien claires. C'est ainsi que, toutes choses égales par ailleurs, les taux plasmatiques de certaines substances sont plus bas chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ; dans certains cas, une diminution de l'activité pharmacodynamique a pu être mise en évidence (exemples : pentazocine, chlorpromazine, diazépam, chlordiazépoxyde, propoxyphène).

Le tabagisme est inducteur enzymatique.

4.10. Etat psychologique

D'une manière générale, il intervient dans l'effet placebo (voir chapitre 2.2.).

Il peut expliquer ou sous-tendre des « réactions paradoxales » c'est-à-dire des effets opposés à ceux espérés ou inattendus.

Quelques exemples :

- la motivation : un sédatif entraîne le sommeil chez celui qui veut dormir mais apaise et rend plus efficace un sujet anxieux attelé à une tâche
- la personnalité : les extravertis peuvent mal supporter un sédatif
- la vigilance : son état initial excessif peut modifier les effets des médicaments destinés à la corriger (exemple : l'excitation d'un enfant peut être augmentée par un sédatif)

- l'humeur : son état initial, quel qu'il soit, est accentué par les amphétamines (anxiété, euphorie).

Si certains exemples sont bien connus, on peut avoir des surprises...

5. ENVIRONNEMENT

5.1. Milieu socioprofessionnel, influences culturelles

Ces influences sont peu étudiées, mais certainement importantes. L'essentiel est en relation avec l'effet placebo/nocebo. Certaines touchent à la confiance (ou à la méfiance) envers les médecins, le service, les médicaments... D'autres sont fondées sur des éléments plus objectifs.

Exemples :

- les travailleurs manuels supportent mal les médicaments perturbant la coordination des mouvements ou diminuant la force musculaire
- les conducteurs d'engins ou de véhicules sont sensibles aux perturbations de la vigilance, de même que les intellectuels pour d'autres raisons.

5.2. Lumière

L'influence générale de la lumière sur l'être humain reste mal connue, mais est certainement importante. Elle joue un rôle de synchronisateur pour certains rythmes circadiens physiologiques et par là peut influencer les effets de certains médicaments (cf. 4.8 ci-dessus).

Cas particulier, la lumière (en particulier les ultraviolets) est indispensable à la formation de la vitamine D dans l'organisme à partir de ses précurseurs.

Ce sont surtout les phénomènes de photosensibilisation qui revêtent une importance pratique. A la suite de l'administration de certains médicaments (appelés « photosensibilisateurs ») l'exposition à la lumière solaire provoque des réactions anormales des téguments, les lucites médicamenteuses. Il s'agit de la rencontre au niveau de la peau d'un photosensibilisateur avec une longueur d'onde efficace. A noter qu'il s'agit de lumière, ce qui n'est pas synonyme de soleil (encore que la plupart des réactions soient observées en été, en vacances, lors de bains de soleil, en raison de l'allègement de l'habillement).

Cliniquement, les lésions sont limitées aux parties découvertes (et dans le cas d'administration locale, aux régions traitées). Schématiquement, il peut s'agir :

- d'érythèmes simples ou bulleux
- de manifestations allergiques, prurit, urticaire, eczéma
- de pigmentation (traitements de longue durée).

Le mécanisme fait appel à l'absorption d'un photon (U.V. en général) par les molécules de médicament présentes dans le derme. Seuls les photosensibilisateurs sont capables d'une telle absorption. Il existe alors deux possibilités :

- dans la phototoxicité, il y a lésion des tissus, soit par l'énergie libérée lors du retour à l'état de base de la molécule portée à un état excité par la lumière, soit par un radical libre formé par arrachement d'un électron. La phototoxicité est constante dès qu'un sujet prenant le médicament subit une exposition lumineuse suffisante
- dans la photo-allergie, le médicament excité forme un haptène qui réagit avec une protéine tissulaire pour former un antigène. Seuls certains sujets présentent la réaction immunitaire.

Il convient de prévenir les malades d'éviter l'exposition directe à la lumière solaire vive pendant la durée du traitement. L'information est portée dans les résumés des caractéristiques des produits dès qu'elle est connue, ce qui n'est pas toujours le cas, lors de la première commercialisation.

Le diagnostic repose sur les circonstances de survenue, la topographie des lésions et éventuellement des tests d'exposition.

| PHOTOSENSIBILISATEURS | |
|-----------------------------------|--|
| - <u>par voie générale</u> | |
| familles chimiques : | tous les sulfamides (phototoxicité et surtout photo-allergie) (+) toutes les phénothiazines (phototoxicité et pigmentation) (+) les thymoanaleptiques tricycliques les psoralènes (++) les tétracyclines, tout spécialement la déméclocine (++) les quinolones |
| substances isolées : | l'acide nalidixique (réactions bulleuses) (++) la griséofulvine l'amiodarone |
| - <u>par voie locale</u> | |
| | les salicylanides halogénés (antiseptiques, déodorants, savons) (+) l'éosine, la fluorescéine et l'hexachlorophène (antiseptique) le coaltar ou goudron de houille et ses dérivés (+) les furocoumarines utilisées dans les parfums et produits de bronzage : essences de citron, de lavande, de cérat... et surtout de bergamote (++) les psoralènes, les sulfamides et les phénothiazines par voie locale (+) |

5.3. Conditions météorologiques

En général, leur influence reste inconnue (saisons, vents, pression atmosphérique, rayonnement cosmique...). Elle est, on le sait, soupçonnée dans la fréquence de certaines pathologies (infarctus).

A l'inverse, certains médicaments peuvent perturber les réactions de l'organisme aux conditions extérieures, par exemple à la chaleur. Il en est ainsi des parasympatholytiques (atropiniques) qui exposent au coup de chaleur en tarissant la sécrétion sudorale.

5.4. Pollution

La pollution de l'air et de l'eau met les humains en contact avec de nombreuses substances chimiques. Le pouvoir inducteur de certaines (insecticides organochlorés, hydrocarbures halogénés, etc.) a été démontré, ainsi que la modification du métabolisme de certains médicaments tests (antipyrine, stéroïdes). D'autres seraient au contraire des poisons enzymatiques (plomb). Les conséquences cliniques sont mal connues.

En conclusion

Les effets des médicaments chez l'homme peuvent donc être influencés par de très nombreux facteurs. Si on met à part celles qui sont liées aux conditions d'administrations, ainsi que celles qui sont d'origine psychique, les influences se répartissent entre les caractéristiques individuelles (innées ou acquises) et l'environnement.

On arrive ainsi à un système plurifactoriel où il est bien difficile (en dehors de l'expérimentation ou de certaines caractéristiques génétiques), d'isoler la part de chacun. Les différences constatées par exemple, dans le métabolisme de certaines substances entre les indiens et les anglais sont-elles dues à l'ethnie, au poids moyen, au régime alimentaire, à la pollution atmosphérique, etc. ?

D'un point de vue pragmatique, chaque individu est la résultante de sa constitution et de son environnement, et est unique ;
donc, tout ce que l'on peut dire en matière de posologies est statistique.

Voir aussi : **Chapitre 2.6.** **Effets nocifs**
 Chapitre 6.4. **Pharmacogénétique et effets nocifs**

CHAPITRE 2.6.**EFFETS NOCIFS**

Pathologie iatrogène médicamenteuse

La prise de tout médicament comporte un risque (seules les substances inefficaces sont sans risques et encore !). On cherche à le réduire (par les études avant et après commercialisation, les précautions d'emploi, le dépistage, l'information, etc.), mais on ne peut pas le supprimer : le risque zéro n'existe pas.

Les mécanismes conduisant à un effet nocif sont nombreux, d'où l'aspect catalogue de ce chapitre. En clinique, le problème est abordé par organe ou par syndrome (diagnostic d'une hépatite, d'une fièvre, etc.).

1. ERREURS ET ACCIDENTS

Les erreurs de fabrication doivent être prévenues par le respect des « bonnes pratiques de fabrication » et par les contrôles. Les erreurs graves sont devenues exceptionnelles. Tout défaut, même sans conséquence sérieuse, interdit la commercialisation du lot ou entraîne son retrait s'il a été mis sur le marché.

La malveillance et les actes criminels restent toujours possibles, mais sont heureusement exceptionnels.

Les erreurs d'administration sont certainement fréquentes. Elles ne sont pas forcément repérées, car la plupart n'ont aucune conséquence immédiatement visible. Il en est ainsi en règle des oublis ponctuels, du non-respect de la posologie ou des écarts dans les horaires de prise. Cependant d'autres peuvent avoir des suites sérieuses, voire dramatiques, comme des erreurs portant sur l'identité du patient, le produit à administrer ou la voie d'administration.

2. EFFETS TOXIQUES

On appelle effets toxiques les manifestations nocives résultant d'un excès de médicament.

Un poison (on dit plutôt un toxique) est une substance étrangère à l'organisme, une préparation, une plante, etc. susceptible de provoquer des effets toxiques, voire mortels. Tout

médicament se transforme en poison lorsqu'il est absorbé en quantité excessive : « la dose fait le poison ». La toxicologie étudie les accidents dus aux poisons.

2.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë résulte de l'absorption en une seule fois, d'une quantité excessive de toxiques. Ce sont les « intoxications médicamenteuses aiguës » qui nous concernent seules ici (voir chapitre 6.2.)

2.2. Surdosages

On parle de surdosage lorsque la répétition des administrations conduit à la présence dans l'organisme de quantités de médicament suffisantes pour provoquer des effets toxiques, d'ailleurs semblables à ceux de l'intoxication aiguë. Les processus y conduisant sont multiples :

- une intolérance relative (cf. chapitre 2.4.). Dans une population, certains sujets, situés dans les premiers déciles de la courbe de GAUSS, présentent des effets plus importants que la moyenne pour la même dose
- une posologie mal adaptée, excessive
- l'accumulation : le rythme d'administration est plus rapide que le rythme d'élimination. Ceci intéresse surtout les produits à forte affinité tissulaire ou à élimination lente ou à cinétique non linéaire. C'est donc prévisible et demande l'ajustement de la posologie. Dans certains cas, il faut interrompre périodiquement le traitement (« fenêtres thérapeutiques »)
- chez certains malades, le surdosage vient d'un déficit d'élimination ou de transformation du principe actif, soit qu'il résulte de troubles pathologiques (insuffisance rénale), soit de caractéristiques individuelles innées (pharmacogénétique) ou acquises (âge), soit d'une interaction.

2.3. Thésaurismoses

On désigne sous le nom de thésaurismose la fixation irréversible (ou très difficilement réversible) d'un médicament dans un tissu. Il s'agit surtout de métaux. Ce phénomène, cause de pathologies (hémochromatoses, maladie de WILSON), se rencontre aussi avec des médicaments en contenant (argent, thorium, cuivre, fer).

2.4. Toxicité chronique

On parle de toxicité chronique lorsque la répétition des administrations pendant un temps suffisant, est suivie de lésions tissulaires caractéristiques du produit.

La toxicité chronique est donc dose dépendante et sa fréquence croît avec la durée du traitement. Elle est prévisible et sa survenue peut parfois être décelée précocement par la surveillance du traitement. Les lésions régressent en principe plus ou moins vite à l'arrêt du traitement. Il arrive cependant que la régression soit incomplète.

2.5. Toxicité cumulative

On réserve le nom de toxicité cumulative au cas où chaque administration provoque une lésion élémentaire irréversible. Les manifestations cliniques surviennent lorsqu'une dose seuil est atteinte, en additionnant la totalité des quantités reçues tout au long de la vie.

3. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables sont les effets nocifs des médicaments survenant dans les conditions usuelles d'emploi.

Définitions réglementaires (article R 5144-4 du Code de la Santé Publique) :

Effet indésirable : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le traitement, ou le diagnostic d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.

Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Le mésusage est défini comme « une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit » (voir chapitre 5.4.).

La survenue d'une manifestation morbide au cours d'un traitement constitue un événement. Un événement ne devient un effet indésirable que lorsque l'on peut mettre en évidence une relation de cause à effet (imputabilité). Cette relation est une probabilité beaucoup plus souvent qu'une certitude (voir chapitre 5.6.).

En pratique clinique, le problème des effets indésirables des médicaments est majeur et justifie l'existence d'une activité de dépistage et de conseil, la pharmacovigilance (voir chapitre 5.6.).

3.1. Effets indésirables pharmacodynamiques

Ce sont les conséquences nuisibles des effets pharmacodynamiques propres à la molécule. Ils sont donc constants à une dose donnée :

- ceux dus à l'effet principal sont inévitables
- ceux dus aux effets secondaires peuvent être minimisés en changeant de forme galénique ou en modifiant la molécule.

3.2. Effets nocebo

Les effets nocebo sont liés à la prise du médicament et non à la nature ou aux effets pharmacodynamiques de celui-ci (voir chapitre 2.3.). Ils sont de nature psychique et non biologique.

Individuels et aléatoires, concernant peu ou prou tous les malades, les effets nocebo sont sans doute les effets indésirables les plus fréquents. Ils restent en règle bénins, mais perturbent très souvent l'observance du traitement.

3.3. Effets indésirables immunologiques

L'allergie médicamenteuse est due à des réactions immunitaires liées à la répétition des administrations (voir chapitre 6.4.).

Ces réactions se rattachent aux mécanismes habituels de l'allergie. Les manifestations cliniques, plus ou moins fréquentes selon les médicaments, sont similaires à celles de l'allergie banale des plus bénignes aux plus dramatiques.

3.4. Effets indésirables anaphylactoïdes

Les effets anaphylactoïdes sont des manifestations nocives cliniquement proches des manifestations immunologiques liées aux immunoglobulines IgE (urticaire, bronchospasme, choc). Mais elles ont un mécanisme différent, habituellement une libération brutale d'histamine.

3.5. Effets indésirables pharmacogénétiques

La survenue de certains effets indésirables est liée à la constitution génétique particulière du malade (voir chapitres 2.4. et 6.4.). Ils n'intéressent que certains individus, mais sont constants chez ceux-ci.

Les effets indésirables survenant chez des patients présentant une maladie génétique sont *a priori* prévisibles. Ceux qui se produisent chez des patients présentant un trait génétique silencieux le sont beaucoup plus difficilement (tests génomiques ou biologiques éventuels avant le traitement).

3.6. Effets indésirables inexpliqués

Dans la plupart des cas, la possibilité de survenue d'un effet indésirable donné avec un médicament et sa fréquence approchée sont connues, mais son apparition chez un malade particulier reste inattendue, imprévisible et inexpliquée.

On parle alors d'« idiosyncrasie », ce qui est une manière de dire que l'on ne sait pas.

4. DEPENDANCES

4.1. Pharmacodépendances

On appelle « pharmacodépendance » un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre la substance d'une manière continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychologiques, et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs substances.

Telle est la définition donnée en 1969 par l'OMS des pharmacodépendances. Elle a l'avantage de mettre en évidence leurs trois composantes constitutives : la dépendance psychique, la

tolérance et la dépendance physique. Des définitions pour le classement des substances et la pratique clinique ont été plus récemment établies (voir chapitre 4.6.). Elles n'apportent rien quant au fond.

C'est l'état de dépendance psychique envers une substance qui est la caractéristique fondamentale de la pharmacodépendance. La tolérance et l'état de dépendance physique sont eux plus ou moins marqués ou même complètement absents selon la substance concernée. Le vieux terme d'« assuétude » correspond à cette définition.

Les substances qui entraînent une pharmacodépendance sont en plein sens du terme des « drogues ».

Selon l'ancien vocabulaire, les états observés sont des « toxicomanies » provoquées par des « stupéfiants ».

4.2. Dépendances par rebond

On doit soigneusement distinguer la pharmacodépendance d'un autre état qui se caractérise aussi par une prise ininterrompue de médicaments.

La dépendance par « rebond » intéresse des médicaments qui suspendent le cours de la maladie, sans que la cause disparaisse : l'arrêt du traitement est suivi d'une « rechute » de la symptomatologie physique (rebond), ce qui impose la reprise de la thérapeutique. Mais il n'y a pas de dépendance psychique.

5. ABUS

On parle plus précisément d'abus d'une substance ou d'abus de consommation lorsqu'il n'y a ni dépendance physique, ni tolérance.

On appelle abus un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

6. EFFETS NOCIFS ET REPRODUCTION

Les problèmes posés par les effets des médicaments sur la lignée génitale, l'embryon, le fœtus, le nouveau-né sont d'une extrême gravité (voir chapitre 6.6.).

Or, ces dangers ne peuvent pas être toujours prévus. En effet, on ne peut pas effectuer d'essais cliniques chez la femme enceinte pour des raisons éthiques évidentes. Il n'y a pas de parallélisme constant entre l'animal et l'homme (une substance pouvant être tératogène chez une espèce et pas chez d'autres) et toutes les substances d'une même classe pharmacologique ne sont pas forcément ou tératogènes ou à l'inverse sans danger.

Les substances qui, administrées à la mère, entraînent des malformations (tératogènes) sont en principe exclues de la thérapeutique. Cette règle comporte cependant des exceptions soit que la fréquence des malformations soit faible, soit qu'elles soient relativement tolérables, soit

surtout que l'affection traitée soit sévère et qu'il n'existe pas d'autre traitement valable. Dans ces cas, la mise en place d'une contraception efficace est recommandée et, parfois, obligatoire.

7. EFFETS MUTAGENES ET CANCERIGENES

Les pouvoirs mutagène (provoquer des mutations au niveau du génome) ou cancérigène (induire l'apparition d'un cancer) d'une substance chimique sont évidemment recherchés systématiquement et, en principe, lui interdisent de devenir un médicament. Cette recherche est cependant difficile et les résultats parfois délicats à interpréter (voir chapitre 5.2.).

Cette règle n'est cependant pas absolue. Certains médicaments sont sûrement cancérigènes, au moins dans certaines circonstances (anticancéreux, hormones, etc.), mais sont indispensables et irremplaçables. Il faut alors considérer la gravité de l'affection traitée, le bénéfice escompté et l'importance du risque. Cette appréciation varie avec chaque individu et il faut en particulier tenir compte de l'existence éventuelle de populations à risques.

8. EFFETS NOCIFS DES EXCIPIENTS ET DES IMPURETES

Tout excipient (colorant, édulcorant, etc.) peut provoquer des effets nocifs, bien que leur innocuité ait été *a priori* étudiée. Il en est de même des impuretés inévitables, même si elles sont connues et contrôlées en cours de fabrication.

Les effets indésirables sont surtout des allergies, mais pas toujours, et il peut y avoir des interactions cinétiques par exemple, chez certains sujets prédisposés. Le paradoxe est qu'ils ont souvent été évoqués d'une manière théorique en l'absence d'autre explication à un effet indésirable, et en pratique trop souvent négligés.

La présence d'un excipient peut poser problème chez certains groupes de malades (sucre et diabétiques, alcool et enfants, gluten et maladie coeliaque, etc.).

Il a été établi une liste d'« excipients à effets notoires », dont les nocifs éventuels, notamment allergiques, sont connus. Ces excipients sont mentionnés dans les résumés des caractéristiques des produits et dans les notices des spécialités. Ces médicaments peuvent donc être théoriquement évités par les patients à risque. Encore faut-il qu'eux ou leur médecin connaissent cette particularité.

9. INTERACTIONS

Les associations de médicaments sont dues au médecin dans sa prescription ou au malade de son propre fait. Elles sont voulues ou fortuites ou accidentelles. Elles sont indifférentes, parfois bénéfiques ou parfois dangereuses (elles justifient lorsqu'elles sont connues contre-indications et précautions d'emploi).

Le gros problème est celui de leur signification clinique. Le nombre des interactions expérimentales est bien plus élevé que celui de celles qui ont un réel impact en pratique. Pour le médecin, seules ces dernières ont une importance (or, beaucoup de documentations brouillent les pistes).

Le médecin en a connaissance par le résumé des caractéristiques du produit, le cahier des interactions du dictionnaire VIDAL, des logiciels et toutes autres sources d'informations qui méritent un regard critique (voir chapitre 5.9.).

Interactions : consultez la (bonne) documentation !

La possibilité d'interactions est pratiquement illimitée et favorisée par les habitudes de prescription (le nombre moyen de médicaments en France par ordonnance est un peu supérieur à 3 ; il peut être beaucoup plus grand, notamment chez les personnes âgées), ainsi que par les pratiques des malades.

Un adage en faveur chez les pharmacologues dit qu'

avec un médicament, on sait ce qui se passe,

avec deux, souvent,

avec trois, rarement,

avec plus, jamais

| | | |
|----------------------------|----------------------|---|
| <u>Voir aussi :</u> | Chapitre 5.6. | Gestion des risques et pharmacovigilance |
| | Chapitre 6.2. | Intoxications médicamenteuses aiguës |
| | Chapitre 6.3. | Allergie médicamenteuse |
| | Chapitre 6.4. | Pharmacogénétique et effets nocifs |
| | Chapitre 6.5. | Pharmacodépendance |
| | Chapitre 6.6. | Pharmacovigilance de la reproduction |

III PARTIE

PHARMACOLOGIE DES MESSAGERS

Comment les médicaments agissent sur l'information circulant dans l'organisme

CHAPITRE 3.1.

TRANSMISSION DE L'INFORMATION ET MESSAGERS

Rappels physiologiques

1. TRANSMISSION DE L'INFORMATION

Les cellules échangent en permanence des messages indispensables au fonctionnement harmonieux de l'organisme, selon trois modalités.

1.1. Transmission directe

Deux cellules jointives communiquent par des « gaps », canaux reliant les membranes cellulaires et constitués par une protéine, la connexine. Ils ne laissent passer que de petites molécules.

1.2. Transmission électrique

C'est la propagation d'un « potentiel d'action », c'est-à-dire d'une variation de la polarisation membranaire qui diffuse de proche en proche et est susceptible de passer d'une cellule à l'autre au niveau d'une connexion entre les membranes (synapse électrique).

1.3. Transmission chimique

La transmission chimique de l'information est le phénomène essentiel. Elle se fait par l'intermédiaire d'une substance chimique sécrétée par la cellule, le « messenger », qui atteint une cellule cible porteuse de récepteurs spécifiques. C'est sur cette chaîne, sécrétion, transmission, réception, qu'interviennent les médicaments pour la faciliter, la moduler, l'entraver.

Les messagers sont extrêmement nombreux et, s'ils sont tous indispensables, leur rôle est d'une importance variable.

Au point de vue chimique, on peut distinguer :

- les amines, acides aminés, peptides et protéines
- les autres familles chimiques, notamment les stéroïdes, les dérivés de l'acide arachidonique...

La synthèse des peptides et protéines est soumise à une régulation génétique classique. La transcription d'un gène conduit à une protéine précurseur qui est ensuite clivée pour donner naissance au messenger.

Les autres messagers sont issus de métabolismes prenant place dans le cytoplasme cellulaire. Tous les messagers ont des récepteurs spécifiques qui appartiennent à l'un des quatre types généraux (voir chapitre 2.1.).

On distingue quatre types de messagers (cette classification est schématique et entre les cas typiques, il existe tous les intermédiaires). Cependant, une substance donnée peut selon les circonstances se comporter comme appartenant à l'un ou l'autre de ces types.

1.3.1. Neuromédiateurs (ou neurotransmetteurs)

- ont pour origine des neurones
- agissent à courte distance, au niveau de structures spécialisées, les synapses
- ont une action rapide et brève
- ont comme cible des neurones ou des effecteurs (cellules ou organes qui exécutent le message).

Les principales hormones figurent dans le tableau suivant.

| | | | |
|----------------------|-------------------------------|------------|----|
| Noradrénaline | ATP | Sérotonine | NO |
| Acétylcholine | GABA | Histamine | |
| Dopamine | Glycocolé acide Glutamique | | |

Dans le cerveau, de nombreux peptides (neuropeptides) sont des neuromédiateurs.

1.3.2. Hormones

- ont pour origine les cellules sécrétrices des glandes endocrines
- agissent à longue distance, après avoir été véhiculées par le sang
- ont une action lente et prolongée
- ont comme cible des effecteurs.

| | | | |
|-------------------|---|----------------------|----------------------------|
| GH | | Insuline Glucagon | Angiotensine |
| ACTH | Minéralocorticoïdes Glucocorticoïdes | | Bradykinines |
| MSH | | | Facteur natriurique atrial |
| FSH | Oestrogènes | | Endothéline |
| LH | Progestérone | | |
| Prolactine | Androgènes | | Leptine |
| TSH | T3, T4 Calcitonine | Parathormone | |

1.3.3. Neuro-hormones

- ont pour origine des neurones
- agissent à moyenne ou longue distance, après avoir été véhiculées par le sang
- ont une action assez lente et assez prolongée
- ont comme cible des effecteurs.

Les principales neuro-hormones figurent dans le tableau suivant.

| | | | |
|----------------------|--------------------|------------|--|
| GHRH | ADH (vasopressine) | Adrénaline | |
| Somatostatine | Ocytocine | | |
| CRH | | | |
| TRH | | | |
| GnRH | | | |

1.3.4. Autacoïdes (ou hormones locales)

- ont pour origine des cellules éparses, ne formant pas un organe distinct
- agissent à courte distance, par contiguïté sans connexion vraie, ou à moyenne distance véhiculés par le sang
- ont une action de rapidité et de durée variables
- ont comme cible des effecteurs ou des cellules isolées ; la sécrétion est autocrine lorsque la cellule cible est identique à la cellule d'origine et elle est paracrine lorsque la cellule cible est différente.

Les principaux autacoïdes figurent dans le tableau suivant.

| | | | |
|--|----------|------------|----|
| PAF | Opiïdes | Sérotonine | NO |
| Bradykinine | Gastrine | Histamine | |
| Kallidine | VIP | Cytokines | |
| Thromboxane A2 | | | |
| Prostacycline (PGI₂) | | | |
| Leucotriènes | | | |
| Prostaglandines | | | |

2. NEUROMÉDIATEURS

2.1. Notion de neuromédiateur

On désigne sous le nom de neuromédiateurs (ou neurotransmetteurs) les substances chimiques qui assurent la transmission de l'influx nerveux (c'est-à-dire de l'information) au niveau des synapses.

On décrit un très grand nombre de neuromédiateurs. Ceux dont le rôle est démontré et qui sont à la base de la conception classique, sont au nombre d'une dizaine, les postulants sont beaucoup plus nombreux.

L'étude de la médiation chimique de la transmission de l'influx nerveux a permis de comprendre, au moins en première approximation, le mécanisme d'action de nombreux médicaments et d'en découvrir beaucoup d'autres. Cette approche pharmacologique est opérationnelle, mais reste réductrice. Elle ne saurait à elle seule rendre compte de la complexité des phénomènes physiopathologiques et thérapeutiques.

2.2. Synapse

2.2.1. Transmission de l'influx nerveux

2.2.1.1. Modèle classique

La théorie de la neurotransmission est basée sur le postulat de DALE : un neurone possède un médiateur et un seul, quels que soient le nombre et la localisation de ses sites terminaux. Inversement, l'ensemble des neurones ayant le même médiateur constitue son domaine (ou son système).

Ce modèle classique s'applique aux amines et aux acides aminés neurotransmetteurs (noradrénaline, acétylcholine, dopamine, sérotonine, ATP, acide glutamique, GABA, histamine) étudiés dans les chapitres suivants.

- synthèse : le médiateur est synthétisé dans le corps du neurone à partir de précurseurs. Ceux-ci entrent dans la cellule grâce à un mécanisme de transport actif spécifique (capture). La synthèse comporte un nombre variable d'étapes assurées par des enzymes
- stockage : le médiateur gagne l'extrémité axonale où il est stocké dans des vésicules (ou granules), formations sphériques limitées par une membrane cytoplasmique ; l'excès de médiateur est détruit dans le cytoplasme (figure 3.1.-1)
- libération : la survenue du potentiel d'action (influx nerveux) provoque l'ouverture de canaux calciques, dits « voltage dépendant » ; l'entrée du calcium dans la cellule est responsable de la libération du médiateur dans la fente synaptique. Elle se fait par « exocytose », c'est-à-dire par fusion des membranes vésiculaire et cytoplasmique (figure 3.1.-2)
- effets : le médiateur traverse la fente synaptique et vient se fixer sur ses récepteurs. Ceux-ci sont situés sur la face externe de la membrane cytoplasmique d'un neurone postsynaptique ou d'un effecteur (organe, muscle lisse, glande, etc.). La stimulation de ces récepteurs est responsable de l'effet

- terminaison : le médiateur disparaît alors, ce qui permet le retour de la synapse au repos et la rend à nouveau fonctionnelle. Trois mécanismes sont possibles selon les synapses :
 - recapture : principalement par la membrane présynaptique par transport actif et spécifique
 - inactivation : le médiateur est détruit par une enzyme présente dans la fente synaptique
 - diffusion.

La transmission de l'influx nerveux est rapide (quelques millisecondes pour les médiateurs dits rapides, de l'ordre de la seconde pour les médiateurs dits lents). Les médicaments interviennent pour faciliter, entraver ou reproduire les différentes étapes de cette transmission (figure 3.1.-3).

2.2.1.2. *Modèle classique et peptides*

Dans le cerveau, de nombreux peptides jouent le rôle de messagers. Dans la majorité des cas, ce sont des comédiateurs ou des neuro-modulateurs.

La synthèse des peptides est sous le contrôle de gènes selon le processus classique de transcription. Elle aboutit à des protéines qui sont ensuite clivées pour donner naissance aux messagers. Ceux-ci sont stockés dans des vésicules et libérés par exocytose en réponse à un signal intracellulaire.

Les récepteurs des peptides peuvent être pré ou postsynaptiques. Ils sont de type 2 (protéines G) ou 3 (tyrosine kinase), jamais de type 1 (canaux ioniques). Ils assurent une transmission lente de l'information.

Leurs effets peuvent être excitateurs ou inhibiteurs.

2.2.1.3. *Deuxième modèle*

Il concerne notamment les peptides, les prostaglandines, l'oxyde nitreux.

- la synthèse du messager n'est pas permanente, mais déclenchée selon les besoins ; il n'y a pas de stockage ni de vésicules
- la libération se fait par diffusion à travers la membrane présynaptique.

2.2.2. **Neuromodulation**

La transmission linéaire de l'influx nerveux ainsi décrite peut être modulée par le médiateur lui-même et par d'autres substances. Ces « neuromodulateurs » agissent soit sur le cycle du médiateur, soit sur les récepteurs ; leurs effets sont en règle plus lents, de plus longue durée, et peuvent s'exercer à distance.

2.2.2.1. *Modulation présynaptique*

Les terminaisons axonales présynaptiques sont porteuses de récepteurs dont la stimulation augmente ou diminue la libération du médiateur (figure 3.1.-4).

- autorécepteurs : le médiateur lui-même peut revenir stimuler des récepteurs situés sur la membrane présynaptique dont il vient d'être libéré ; en règle, cela freine sa libération (rétrocontrôle)
- hétérorécepteurs : des récepteurs présynaptiques peuvent être sensibles :
 - soit à des médiateurs libérés par d'autres fibres nerveuses formant une véritable synapse axono-axonale

- soit à des substances diverses libérées à proximité :
 - soit par les effecteurs : exemple : muscle lisse libérant des prostaglandines inhibitrices ; cellules endothéliales libérant du NO excitateurs
 - soit d'autres origines : exemple : la libération de noradrénaline est modulée par de nombreuses substances : angiotensine, excitatrice ; sérotonine, adénosine, ATP, prostaglandines, histamines, enképhalines, dopamine, inhibitrices.

Les récepteurs présynaptiques sont de type 2. L'effet final porte sur des canaux ioniques : soit sur l'ouverture ou la fermeture de canaux calciques (respectivement augmentation ou diminution de la libération du médiateur), soit sur l'ouverture de canaux potassiques (hyperpolarisation et diminution de l'excitabilité membranaire).

2.2.2.2. Modulation postsynaptique

Des substances diverses (neuromédiateurs, hormones locales) peuvent modifier l'excitabilité de la membrane postsynaptique en modulant la perméabilité des canaux calciques ou potassiques.

2.2.3. Cotransmission

Bien que le postulat de DALE reste la base de notre conception du fonctionnement du système nerveux, il est maintenant prouvé que les phénomènes réels sont beaucoup plus complexes. Les neurones libèrent un ensemble de médiateurs et de modulateurs et toutes les terminaisons nerveuses d'un même neurone ne libèrent pas le même médiateur. Cependant, il existe toujours un médiateur principal caractéristique du neurone et de la synapse. Les autres substances, appelées « comédiateurs », ont leurs propres récepteurs post ou présynaptiques. Leur intervention peut faciliter ou freiner la transmission de l'influx nerveux, sa rapidité, sa durée. La proportion de médiateur et de comédiateurs dépend de la fréquence des impulsions dans le neurone.

La signification physiologique et l'intérêt pharmacologique de ces phénomènes sont souvent mal connus. La transmission du message est assurée par le médiateur principal en quelques millisecondes, tandis que les effets des comédiateurs sont lents. En pratique, cependant, le schéma traditionnel reste largement opérationnel pour la compréhension de la pharmacologie.

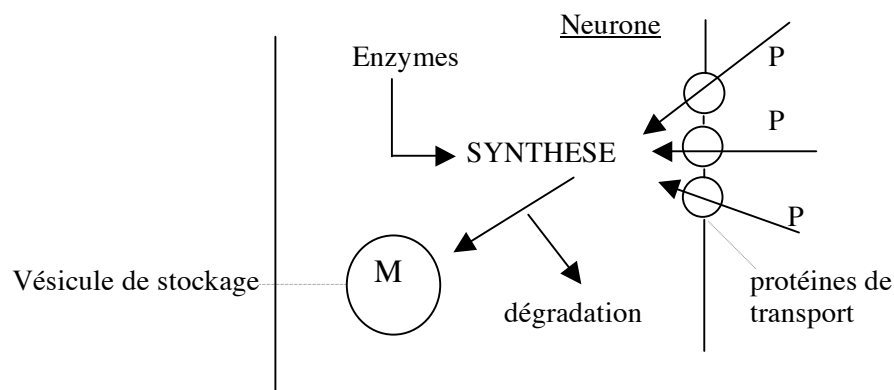


figure 3.1.-1 : synthèse et stockage du médiateur (modèle classique) - M médiateur, P précurseurs.

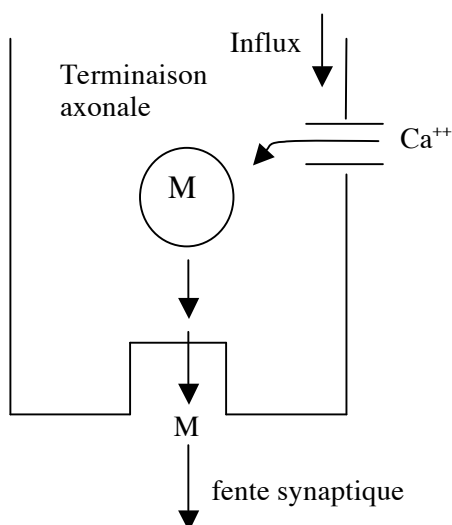


figure 3.1.-2 : libération du médiateur (modèle classique).

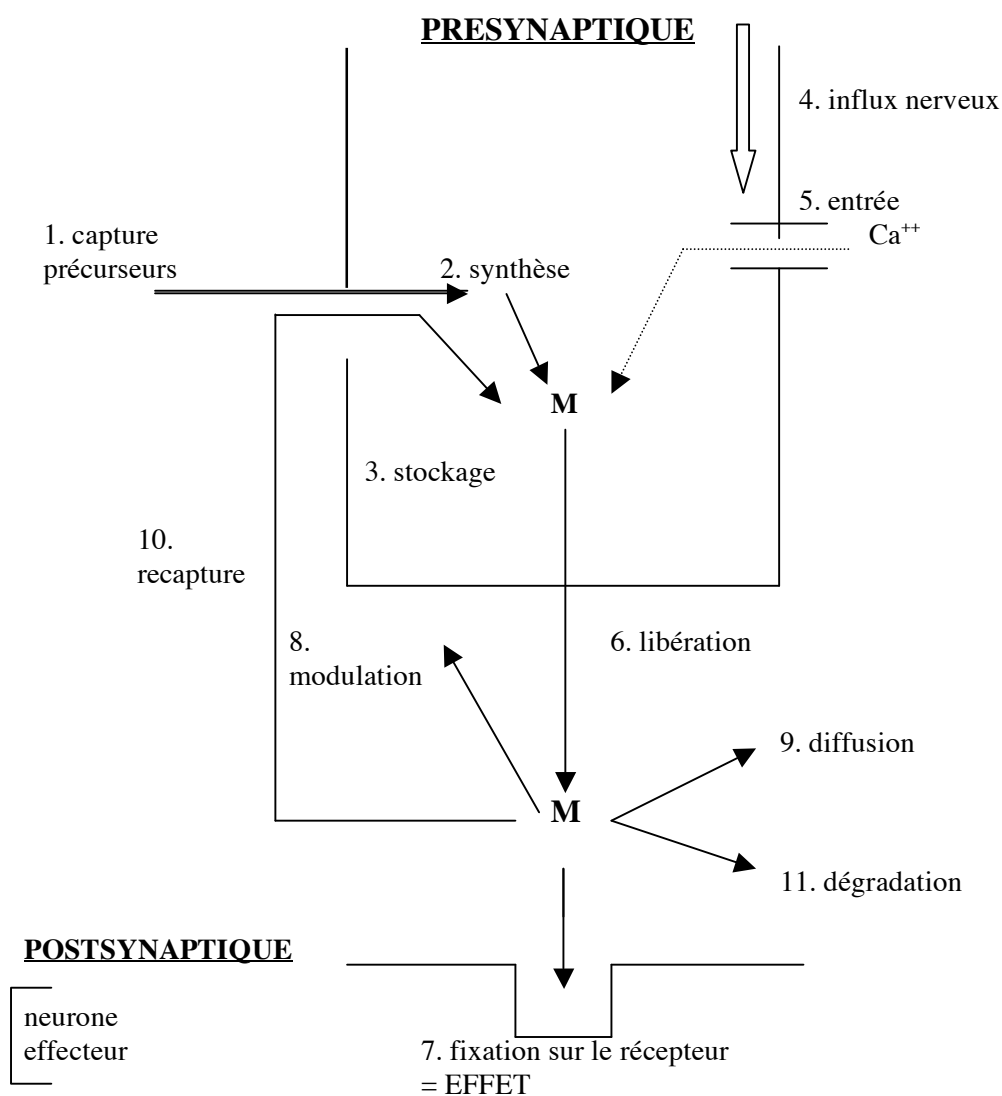


figure 3.1.-3 : mécanismes d'action des médicaments au niveau de la synapse - les chiffres de 1 à 11 indiquent les sites d'action possibles d'un médicament sur le fonctionnement d'une synapse.

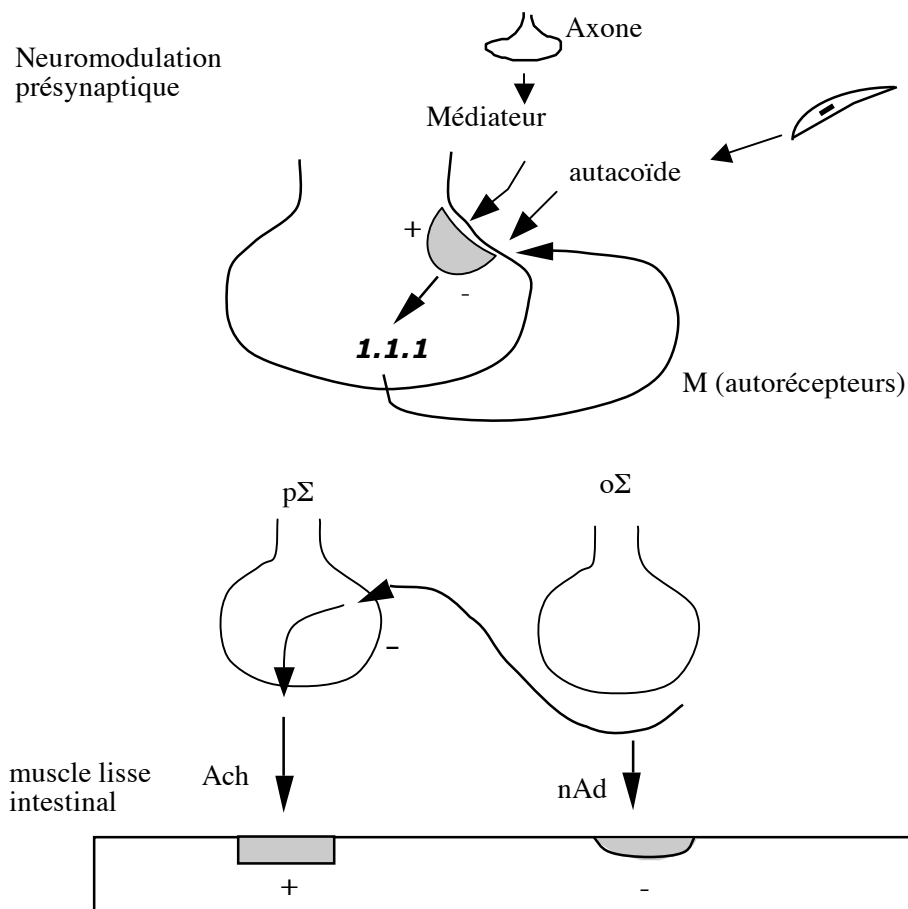


figure 3.1-4 : modulation présynaptique - la neuromodulation peut être le fait du médiateur lui-même (autorécepteurs présynaptiques), du médiateur d'une synapse axo-axonale ou d'une hormone locale libérée par diverses cellules.

Exemple : au niveau de l'intestin, l'acétylcholine libérée par les terminaisons parasympathiques contracte le muscle lisse tandis que la noradrénaline libérée par les terminaisons orthosympathiques le relâche ; de plus, la noradrénaline possède des récepteurs présynaptiques au niveau du parasympathique dont la stimulation freine la libération d'acétylcholine, ce qui renforce le relâchement du muscle lisse intestinal.

3. PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX

Le système nerveux :

- rassemble les informations provenant de l'extérieur (les sens) ou de l'intérieur de l'organisme
- intègre ces informations avec les données innées structurelles et celles acquises de l'expérience
- commande les fonctions périphériques et contrôle leur régulation
- est le support de la pensée et du langage.

Il est formé de cellules particulières, les neurones ; leurs corps cellulaires forment des centres ou des ganglions ; leurs prolongements, les axones, des faisceaux ou des nerfs. Les terminaisons axonales entrent en contact avec d'autres neurones au niveau des synapses. L'information y circule sous la forme d'influx nerveux.

On distingue le système nerveux cérébro-spinal et le système nerveux autonome. En fait, cette distinction est grandement artificielle tant ils sont étroitement intriqués, anatomiquement et fonctionnellement.

3.1. Système nerveux cérébro-spinal ou central (SNC)

Le système nerveux cérébro-spinal est souvent appelé en pharmacologie « système nerveux central ». C'est le système de la relation avec l'extérieur, mis en jeu par la volonté. Il comprend des centres hiérarchisés et des nerfs.

Les centres sont protégés par les os du crâne et les vertèbres et contenus dans les enveloppes méningées ; ils comprennent le cerveau, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière.

Les différents centres fonctionnels que l'on peut y isoler sont reliés par des faisceaux. Pharmacologiquement, seules les substances capables de franchir la barrière hémato-méningée peuvent avoir une action à leur niveau.

Les nerfs sont formés par des axones issus de centres précédents ou s'y rendant. Ils sont myélinisés :

- les nerfs sensitifs renseignent l'organisme à partir de leurs terminaisons distales (température, douleur, tact), ils sont centripètes. Les corps cellulaires sont situés dans le ganglion rachidien et font synapse dans les cornes postérieures de la moelle
- les nerfs moteurs, centrifuges, commandent les muscles striés ; les corps neuronaux sont situés dans la corne antérieure de la moelle où ils relaient les faisceaux descendants, pyramidal et extrapyramidal.

3.2. Système nerveux autonome (SNA)

3.2.1. Systèmes ortho et para sympathiques

3.2.1.1. Organisation générale

Le système nerveux autonome est dit aussi « végétatif ». C'est le système de la vie automatique et instinctive. Il assure le contrôle et la régulation des grandes fonctions vitales (digestion, respiration, circulation, reproduction).

On distingue deux grands systèmes végétatifs : le système parasympathique et le système orthosympathique (on parle souvent et improprement, du système sympathique, prenant le tout pour la partie, ce qui est source de confusions).

Les centres végétatifs sont sous corticaux : la plupart sont situés au niveau de l'hypothalamus, « cerveau végétatif », et du bulbe. Ils sont étroitement reliés avec le cortex et le système nerveux cérébro-spinal. Ils sont en connexion avec le système endocrinien par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Les nerfs centripètes renseignent ces centres sur l'état présent des organes grâce à des « capteurs » périphériques (les terminaisons des nerfs de HERRING et de LUDWIG-CYON, situés au niveau du sinus carotidien et l'arc aortique sont à l'origine de l'arc réflexe permettant la régulation de la tension artérielle ; les chémorécepteurs concernent la respiration, etc.). Les

corps neuronaux sont situés dans le ganglion rachidien et pénètrent dans la moelle par la racine postérieure ; les fibres ne sont pas myélinisées.

Les nerfs centrifuges ont en pharmacologie une importance capitale. Ils innervent le coeur, les muscles lisses et les glandes, qui constituent les effecteurs. Ils sont formés de deux neurones reliés par une synapse intermédiaire (figure 3.1.-5).

Les corps du premier neurone dont l'axone forme la fibre préganglionnaire, sont situés au niveau du tronc cérébral ou de la moelle :

- pour l'orthosympathique, ces centres ont une disposition continue
- les nerfs parasympathiques ont deux zones d'origine, le parasympathique crânien, au niveau des noyaux des nerfs crâniens (III, VII, IX, X), le parasympathique sacré à l'extrémité caudale.

Le corps du deuxième neurone est situé au niveau de formations appelées « ganglions végétatifs » (et parfois, incorrectement, ganglions sympathiques, prenant à nouveau la partie pour le tout).

Il existe des ganglions orthosympathiques et des ganglions parasympathiques. C'est là que se fait le relais entre les deux neurones. La synapse ganglionnaire est donc une synapse neuro-neuronale.

L'axone de ce deuxième neurone forme la fibre postganglionnaire du nerf végétatif moteur. Elle se termine au niveau de l'effecteur qu'elle commande. Par extension, on parle de synapse neuro-effectrice.

Pour l'orthosympathique, les fibres préganglionnaires sont courtes et les fibres postganglionnaires longues. Les ganglions sont situés près de la colonne vertébrales et loin des organes (ganglions cervical supérieur, étoilé, cardiaque, semi-lunaire...).

Pour le parasympathique, les fibres préganglionnaires sont longues et les fibres postganglionnaires courtes. Les ganglions sont situés loin de la colonne vertébrale près des organes (ganglions géniculé, ophtalmique, plexus d'AUERBACH...).

3.2.1.2. Effets physiologiques des systèmes ortho et para sympathiques

Quand il existe un certain degré de fonctionnement permanent, « basal », de l'un de ces systèmes, on parle de tonus ortho ou parasympathique. Ainsi, par exemple, il existe un tonus vagal au niveau du coeur et un tonus orthosympathique au niveau des vaisseaux.

Un organe peut être innervé soit par l'un ou l'autre des deux systèmes végétatifs, soit par les deux. Dans ce dernier cas, leurs effets sont en général opposés et l'état actuel est fonction de l'intensité de leurs activités respectives.

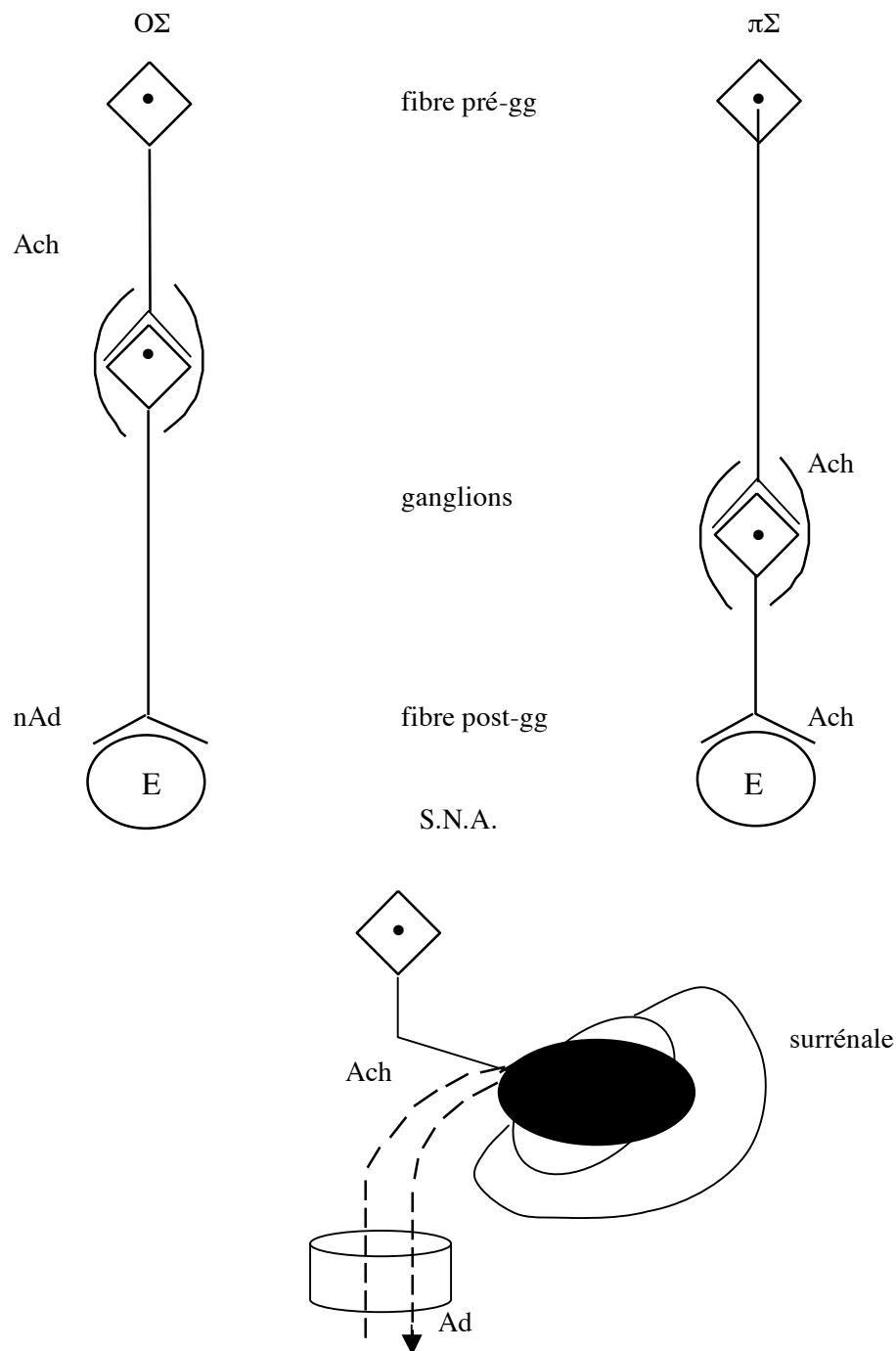


figure 3.1.-5 : système nerveux autonome, fibres centrifuges.

Attention à ne pas confondre :

- systèmes orthosympathique ou parasymphathique dont la définition est anatomique et physiologique
- domaines adrénérgique ou cholinergique (ou NANC, non adrénérgique-non cholinergique) définis par la nature de leurs médiateurs.

| Organe | p Σ | | o Σ | |
|---|---|---|---|---|
| | Effet | Récepteur | Effet | Récepteur |
| COEUR rythme force conduction excitabilité | bradycardie diminution ralentie | M_2 M_2 M_2 | tachycardie augmentation accélérée augmentée | β_1 β_1 β_1 β_1 |
| VAISSEAUX muscle peau et viscères... coronaires T.A. | dilatation ? dilatation ? diminuée | | dilatation constriction constriction augmentée | β_2 α_1 α_1 |
| MUSCLES LISSES bronches tube digestif vessie voies biliaires sphincters | contraction contraction contraction contraction relâchement | M_3 M_3 M_3 M_3 M_3 | dilatation inhibition inhibition inhibition contraction | β_2 $\alpha_2 \beta_2$ $\alpha_2 \beta_2$ |
| UTERUS gravide non gravide | | | contraction relaxation | α_1 β_2 |
| SECRETIONS | stimulation | M_3 | | |
| POILS | | | érection | α_1 |
| ORGANES SEXUELS | érection | M_3 | éjaculation | α_1 |
| OEIL pupille muscle Ciliaire pression I.O. | myosis contraction diminution | M_3 M_3 | mydriase | α_1 |
| RATE | | | contraction | |
| FOIE | glycogénolyse | $\alpha_2 \beta_2$ | | |

Effets physiologiques des systèmes ortho et parasymphatiques.

3.2.1.3. Innervation des vaisseaux

Les vaisseaux possèdent une double innervation, ortho et parasymphatique.

Il existe physiologiquement un tonus vasopresseur (la dénervation provoque une vasodilatation). Ce tonus est d'origine centrale ; il est transmis par l'orthosymphatique. Ses variations semblent être le principal facteur physiologique de la régulation du calibre des vaisseaux. L'excitation de l'orthosymphatique provoque une vasoconstriction.

Il n'existe pas de tonus vasodilatateur ni de tonus parasympathique ; l'excitation du parasympathique provoque une vasodilatation, dont le rôle physiologique est discuté.

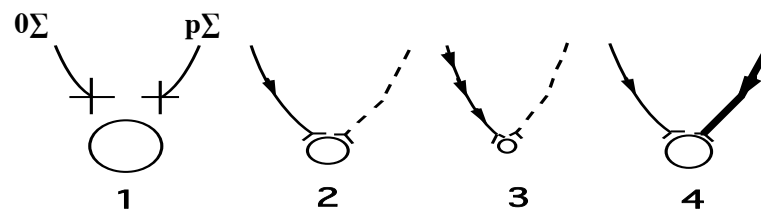


figure 3.1.-6 : innervation végétative des vaisseaux - 1 : vaisseau dénervé ; 2 : tonus vasodépresseur orthosympathique physiologique ; 3 : excitation orthosympathique : vasoconstriction ; 4 : excitation parasympathique : vasodilatation.

3.2.1.4. Innervation de l'œil

La pupille possède deux muscles, le dilatateur et le sphincter iriens :

- le dilatateur irien est innervé par l'orthosympathique : les fibres préganglionnaires issues du sympathique cervical font relais dans le ganglion cervical supérieur ; les fibres postganglionnaires constituent les nerfs ciliaires longs. L'excitation de l'orthosympathique provoque une mydriase
- le sphincter irien est innervé par le parasympathique : les fibres préganglionnaires issues du noyau d'origine du moteur oculaire commun, font relais dans le ganglion ophtalmique ; les fibres postganglionnaires constituent les nerfs ciliaires courts. L'excitation du parasympathique provoque un myosis.

Le diamètre pupillaire actuel est dû à un équilibre entre les deux systèmes.

Le sphincter (constricteur) irien régule la pression intra-oculaire. L'humeur aqueuse est sécrétée en permanence par les cellules épithéliales ciliaires. Elle est évacuée par le canal de SCHLEMM. La largeur de la voie de drainage entre les deux chambres de l'œil dépend de l'état de contraction du cristallin : elle s'élargit lorsqu'il se contracte et se rétrécit lorsqu'il se relâche.

Le cristallin ne possède qu'un muscle, le muscle ciliaire. Il n'est innervé que par le parasympathique (nerfs ciliaires courts) ; les variations d'activité de celui-ci commandent le degré de contraction du muscle et permettent l'accommodation. L'orthosympathique n'a aucun effet sur le cristallin.

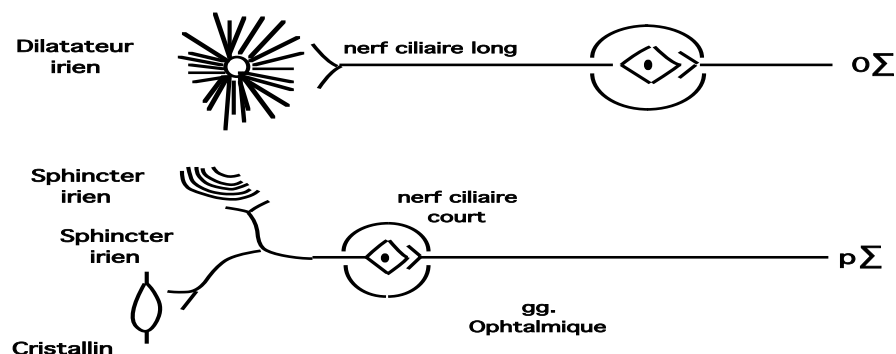


figure 3.1.-7 : innervation végétative de l'œil.

3.2.1.5. Innervation du cœur

Le cœur possède une double innervation autonome :

- le parasympathique prend naissance dans le centre cardio modérateur bulbaire ; ses fibres préganglionnaires empruntent le vague. Les ganglions sont situés dans la paroi auriculaire et les fibres postganglionnaires sont très courtes
- l'orthosympathique prend naissance dans la colonne intermédiaire-latérale ; les fibres font relais dans le ganglion étoilé, quelques-unes dans le ganglion cervical supérieur. Les fibres postganglionnaires forment les nerfs cardiaques.

Physiologiquement, la dénervation totale fait apparaître le rythme spontané du noeud sinusal, de l'ordre de 104 systoles par minute chez l'homme. Il existe un tonus cardio modérateur, démasqué par l'administration d'atropine (150 à 220 battements par minute) et un tonus cardio accélérateur, démasqué par les bêtabloquants (60 systoles par minute). Au repos, le tonus modérateur parasympathique l'emporte sur le tonus accélérateur orthosympathique. L'adaptation à l'effort se fait par diminution du premier et/ou augmentation du second.

Le tonus cardio modérateur trouve son origine dans la stimulation des 4 nerfs freinateurs (de HERRING et de CYON) par la pression artérielle carotidienne et sino aortique.

3.2.1.6. Innervation de la médullo-surrénale

La médullo-surrénale est l'équivalent d'un ganglion végétatif du système orthosympathique. Elle est innervée par le splanchnique (fibres préganglionnaires). Il n'existe pas de fibres postganglionnaires remplacées par la libération d'un médiateur dans le sang, l'adrénaline.

3.2.2. Système NANC

A côté de ces deux grands systèmes, on décrit sous le nom de système NANC (non adrénérique, non cholinérique), un ensemble de fibres nerveuses dont le médiateur n'est ni la noradrénaline, ni l'acétylcholine.

Le domaine NANC est constitué par des fibres postganglionnaires centrifuges, anatomiquement autonomes ou incluses dans un système sympathique, dont le médiateur n'est ni la noradrénaline ni l'acétylcholine mais une autre substance. Il peut s'agir, par exemple :

- de l'ATP (orthosympathique, effet : contraction des muscles lisses)
- du GABA (intestin, effet : réflexe péristaltique), de la dopamine (orthosympathique rénal, effet : vasodilatation)
- du NO (nerfs pelviens, effet : érection ; nerfs gastriques, effet : vidange gastrique).

Leur existence est hors de doute, même si leur signification reste souvent floue.

3.2.3. Système nerveux intestinal

Au niveau de l'appareil digestif, il existe un système nerveux particulier appelé système nerveux intestinal (ou entérique). Il est formé de très nombreux neurones interconnectés situés dans la paroi gastrique et intestinale (plexus entériques). Une partie de ces neurones est connectée aux fibres efférentes de l'ortho et du para sympathiques qui influencent son fonctionnement. Mais celui-ci est largement indépendant selon les informations sur l'état intestinal, reçues de mécano et de chémo récepteurs. Les médiateurs de ces neurones sont nombreux (peptides, sérotonine, NO, ATP, etc.).

4. AUTACOÏDES

On regroupe sous le nom d'autacoïdes (ou encore d'hormones locales) un nombre considérable de substances qui ont des rôles physiologiques importants mais qui n'entrent pas dans un cadre bien défini à la différence des neuromessagers, des hormones et des neurohormones.

Ils ont en effet pour origine des cellules éparses, ne formant pas un organe distinct et agissent à courte distance, par contiguïté, sans connexion vraie, sur des systèmes, cellules isolées plus que effecteurs bien individualisés. Ils sont plus comparables au bain du teinturier qu'au câblage électrique (neuromessagers) ou aux ondes radio (hormones).

Les autacoïdes agissent sur des récepteurs spécifiques. On peut donc reprendre à leur sujet tout ce qui a été dit sur ceux-ci (voir chapitre 2.1.). Il existe en pharmacologie des agonistes qui reproduisent totalement ou partiellement leurs actions, des antagonistes de compétition qui bloquent leurs récepteurs, des substances qui accroissent, diminuent ou modulent indirectement leurs effets.

Ils interviennent dans un grand nombre de processus, physiologiques et pathologiques, comme, notamment l'hémostase et la coagulation, la douleur, l'inflammation, l'immunité, la motricité et les sécrétions digestives, etc. S'ils n'apparaissent pas comme les grands fleuves du fonctionnement de l'organisme, ils constituent le réseau des ruisseaux et des affluents qui en conditionnent le déroulement harmonieux.

Sans être évidemment exhaustif, on donnera un aperçu de quelques-unes de ces innombrables substances. On remarquera d'ailleurs qu'à l'hétérogénéité du cadre correspond une dispersion

de leur étude qui contraste avec l'exposé par domaines des neurotransmetteurs ; ce qui est évidemment peu satisfaisant d'un point de vue pharmacologique !

- Autacoïdes et neuromessagers de première catégorie (mixtes) : sérotonine (voir chapitre 3.5.), histamine (voir chapitre 3.9)
- Autacoïde et neuromessager de deuxième catégorie (mixte) : NO (voir chapitre 3.8.)
- Comédiateurs et neuromodulateurs des synapses, notamment peptides (par exemple : angiotensine, VIP) cérébraux
- Autacoïdes de la régulation et des sécrétions digestives, notamment la gastrine, le VIP, la prostaglandine PGE₂
- Autacoïdes intervenant dans l'agrégabilité plaquettaire et l'hémostase primaire, notamment le thromboxane et la prostacycline
- Facteurs de la coagulation
- Autacoïdes de l'inflammation : histamine, écosanoïdes (voir chapitre 4.19.)
- Autacoïdes de l'immunité, notamment les cytokines, les interférons (voir chapitre 4.24.)
- Opioides.

CHAPITRE 3.2.**DOMAINE ADRENERGIQUE****1. MEDIEATEURS**

Le médiateur du domaine adrénérquique est la noradrénaline.

Cependant, au niveau de la médullosurrénale, l'adrénaline qui est un dérivé de la noradrénaline, la remplace.

Remarque : norépinéphrine et épinéphrine sont synonymes de noradrénaline et adrénaline.

Noradrénaline, adrénaline et leur précurseur direct, la dopamine, forment la famille chimique des catécholamines (noyau catéchol = benzène substitué par deux hydroxyles, plus une chaîne latérale aminée).

2. DOMAINE ADRENERGIQUE

Le domaine adrénérquique est constitué par l'ensemble des neurones dont le médiateur chimique est la noradrénaline ainsi que par les cellules capables de libérer de l'adrénaline.

L'unité du domaine résulte de l'identité des récepteurs stimulés par ces deux substances.

Le domaine adrénérquique comprend :

- des neurones vrais faisant partie :
 - du SNA : fibres centrifuges postganglionnaires de l'orthosympathique ; les synapses neuro-effectrices de l'orthosympathique sont noradrénérquiques
 - du SNC : les corps des neurones noradrénérquiques sont situés dans le tronc cérébral et dans le bulbe, où ils forment des amas cellulaires numérotés de A1 à A11. Leurs axones forment des faisceaux :
 - faisceaux ascendants, compris dans le faisceau médian du télencéphale, vers le cortex, l'hippocampe, l'hypothalamus
 - faisceau ascendant vers le cervelet
 - faisceau descendant bulbo-spinal, qui s'articule au niveau de la moelle avec les fibres préganglionnaires centrifuges du SNA

- des cellules intermédiaires situées dans les ganglions végétatifs et dans les corpuscules carotidiens
- des cellules chromaffines, constitutives de la médullosurrénale. Celle-ci est l'équivalent d'un ganglion du système orthosympathique ; les fibres postganglionnaires sont remplacées par la libération d'adrénaline dans le sang.

3. SYNAPSE ADRENERGIQUE

3.1. Synthèse

La synthèse des catécholamines se fait à partir de la tyrosine provenant de l'alimentation ou de l'oxydation de la phénylamine, acide-aminé indispensable (figure 3.2.-1).

Elle est captée par les neurones adrénérriques grâce à un transport actif sélectif (figure 3.2.-2).

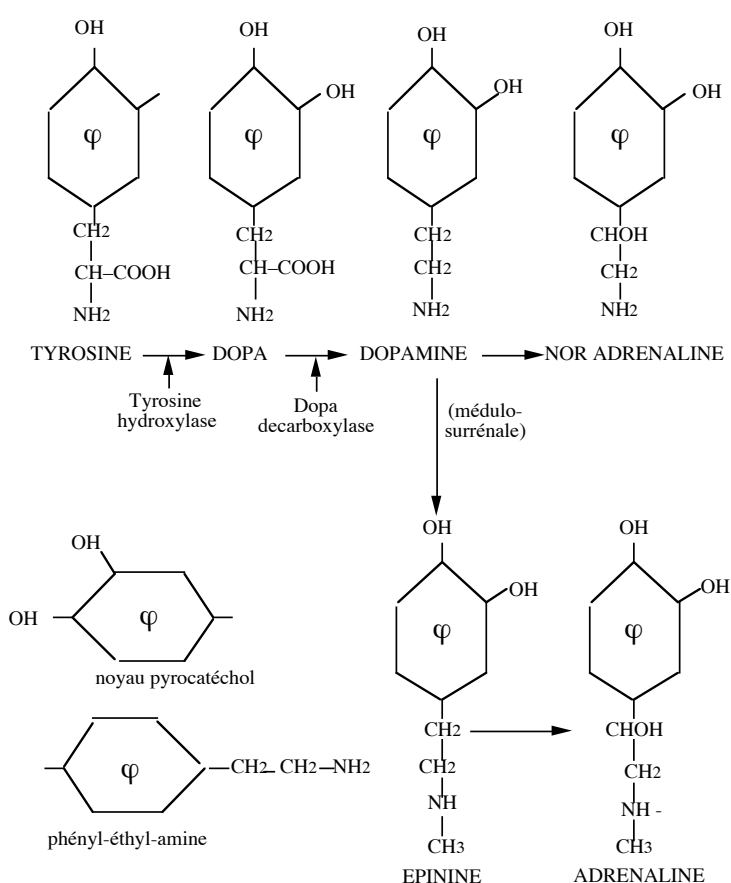


figure 3.2.-1 : synthèse des catécholamines.

Dans le cytoplasme, la tyrosine est oxydée sur le cycle en dioxypénylalanine ou DOPA, grâce à la tyrosine-hydroxylase ; c'est l'étape limitante.

La DOPA est décarboxylée, grâce à la dopa-décarboxylase, en une amine, la dopamine. Celle-ci est captée par les vésicules synaptiques grâce à un mécanisme de transport actif.

A l'intérieur des vésicules, la dopamine est oxydée sur la chaîne latérale en noradrénaline par la dopamine-béta-oxydase. Les granules migrent vers les terminaisons axonales.

Dans la médullosurrénale, la dopamine est méthylée à l'extrémité de la chaîne latérale en épinine. Celle-ci est captée par les vésicules et y est transformée en adrénaline par la dopamine-oxydase.

Les catécholamines libres présentes dans le cytoplasme, sont détruites par des enzymes, les mono-amino-oxydases (MAO).

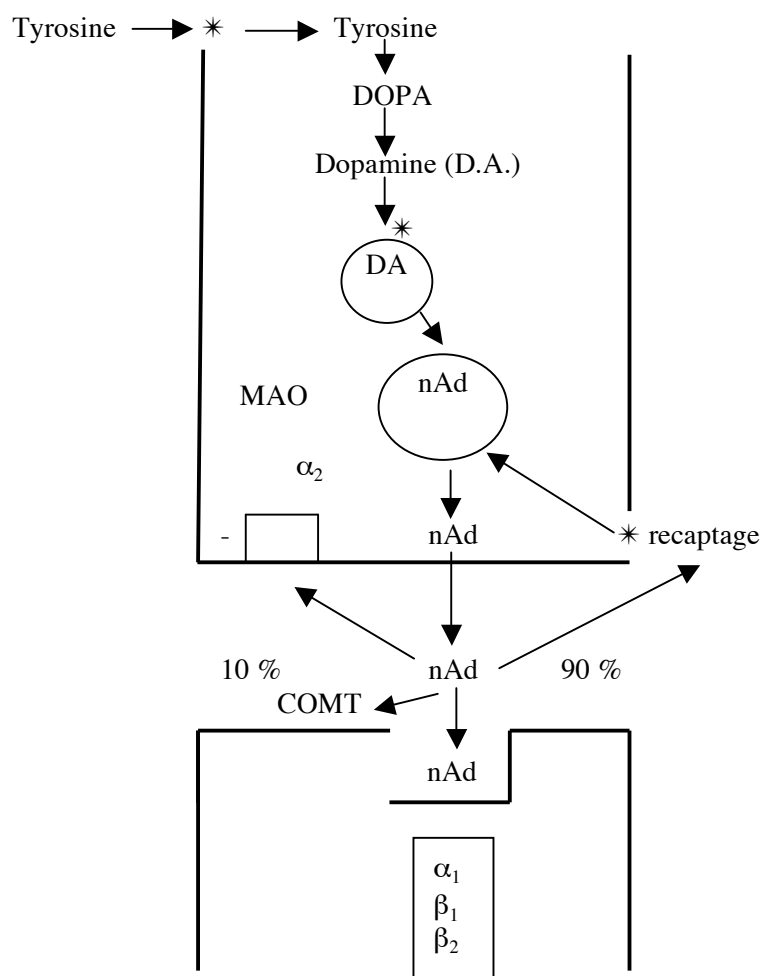


figure 3.2.-2 : synapse adrénérique - Nad noradrénaline, DA dopamine, MAO mono-amino-oxydases, COMT catéchol-O-méthyl-transférases.

3.2. Fonctionnement

L'arrivée du potentiel d'action à la terminaison axonale entraîne l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant et la libération de la noradrénaline par exocytose.

La noradrénaline traverse la fente synaptique et se fixe sur ses récepteurs spécifiques, les récepteurs adrénériques au niveau de la membrane postsynaptique. Elle possède une affinité et une efficacité pour ces récepteurs ; leur stimulation est suivie de l'effet.

De plus, la noradrénaline possède des autorécepteurs situés sur la membrane présynaptique, dont la stimulation freine sa propre libération. Cette neuromodulation est un phénomène important.

La noradrénaline disparaît par deux mécanismes :

- 90 % est recaptée par la terminaison présynaptique et restockée
- 10 % est inactivée par une enzyme extracellulaire, la catéchol-O-méthyl-transférase, la COMT.

L'adrénaline libérée par la médullosurrénale parvient aux mêmes récepteurs par voie sanguine.

Remarque : il est prouvé qu'il existe une cotransmission, les médiateurs secondaires étant l'ATP et le neuropeptide Y.

3.3. Captage

Les terminaisons adrénergiques sont capables de recapter la noradrénaline présente dans le milieu extérieur par transport actif. La noradrénaline est ainsi recyclée. La spécificité de ce système est large ; il intéresse les trois catécholamines, certaines amines physiologiques (tyramine) et certains médicaments chimiquement apparentés.

Il existe un deuxième système capable de capter les catécholamines. Extraneuronal, il est situé au niveau des vaisseaux, du coeur, des glandes, etc. Il neutralise les excès de catécholamines circulantes et contribue à la brièveté de leurs effets.

Ces systèmes sont appelés respectivement captage 1 et captage 2.

Remarque : les termes *uptake* et *reuptake* sont synonymes de captage et recaptage (ou capture et recapture).

3.4. Catabolisme

La noradrénaline et l'adrénaline sont catabolisées par deux enzymes, la MAO et la COMT (figure 3.2.-3). La première provoque une désamination oxydative sur la chaîne latérale transformant les catécholamines en aldéhyde, oxydé ensuite en acide ou en alcool. La seconde méthyle le cycle. Ces deux enzymes peuvent agir dans un ordre différent. La combinaison des deux aboutit aux mêmes métabolites qui se retrouvent dans les urines.

Remarque : le dosage de l'acide vanilmandélique dans les urines permet le diagnostic des tumeurs médullo-surréaliennes sécrétantes (phéochromocytomes).

Le métabolite formé au niveau du système nerveux central et retrouvé dans les urines est le MOPEG.

Accessoirement, les catécholamines donnent naissance à d'autres substances (mélatonine, etc.).

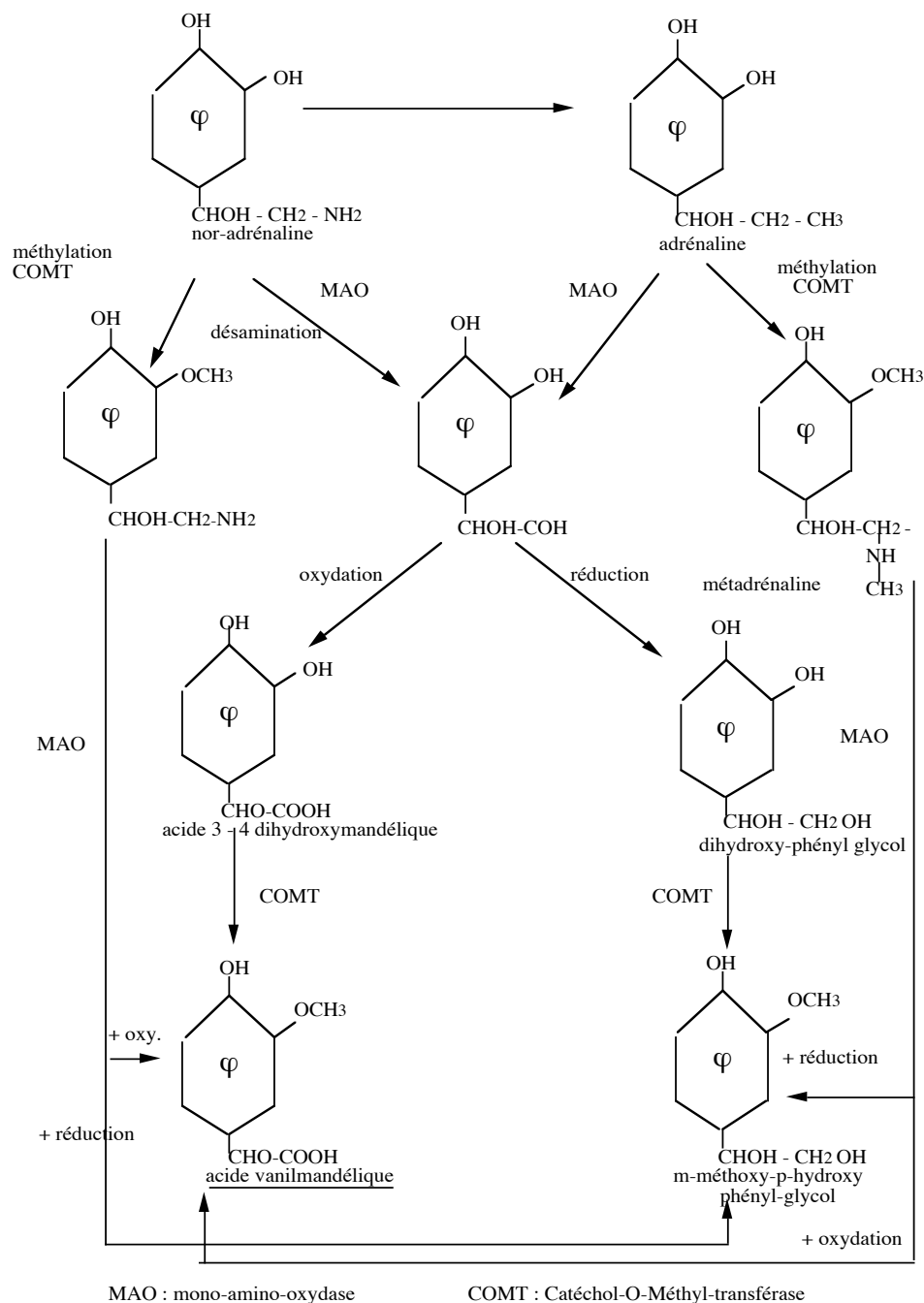


figure 3.2.-3 : catabolisme des catécholamines.

4. RECEPTEURS ADRENERGIQUES

La classification des récepteurs adrénériques (ou adrénoccepteurs) repose sur l'affinité relative des agonistes et sur la spécificité des antagonistes.

On en distingue deux types : récepteurs α -adrénériques avec deux sous-types et récepteurs β -adrénériques avec trois sous-types.

| Type | α | | β | | |
|--------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------|
| | α_1 | α_2 | β_1 | β_2 | β_3 |
| Couplage | Type 2 : protéine G | | | | |
| | phospholipase C IP3 | adénylcyclase AMP _c | adénylcyclase + AMP _c | | |
| | postsynaptiques | présynaptiques | postsynaptiques | | |
| Localisation | foie, SNC, plaquettes, muscles lisses vasculaires | | coeur | muscles lisses viscéraux | tissu adipeux |

Tous les récepteurs adrénériques sont de type 2. Les récepteurs α_1 et tous les récepteurs β sont excitateurs, les récepteurs α_2 inhibiteurs.

Les récepteurs α_1 sont postsynaptiques et sont les récepteurs des effecteurs de l'orthosympathique ; il en existe aussi dans le SNC.

Les récepteurs β sont de même postsynaptiques, au niveau des effecteurs de l'orthosympathique (mais le second messager est différent de celui des récepteurs α_1).

Les récepteurs α_2 sont présynaptiques et responsables de la neuromodulation négative (diminution de la libération de noradrénaline) au niveau des terminaisons de l'orthosympathique. D'autres, également inhibiteurs, sont postsynaptiques dans le SNC.

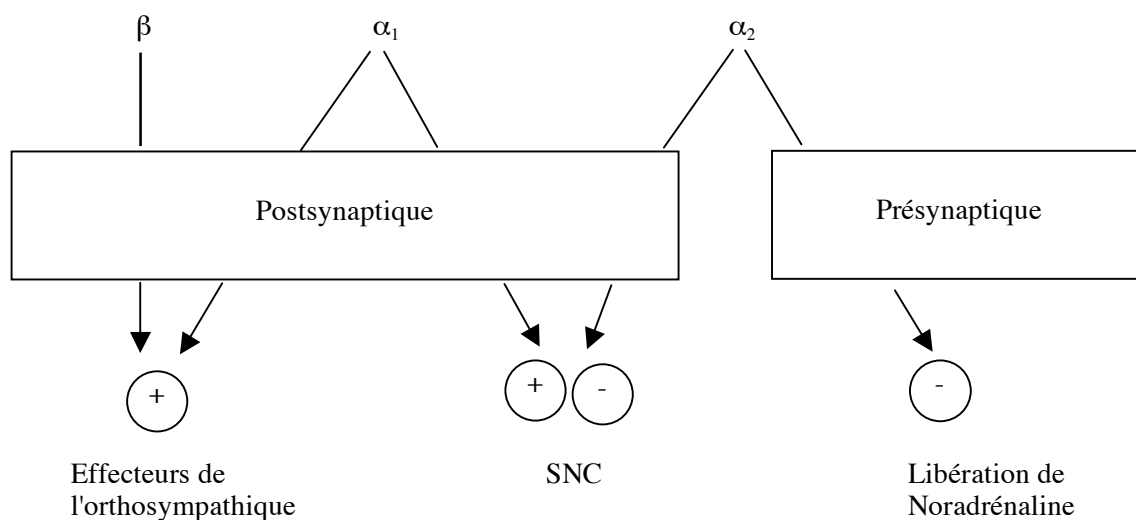


figure 3.2.-4 : récepteurs adrénériques, localisation, physiologie.

5. EFFETS ADRENERGIQUES

5.1. Effets périphériques de la stimulation des récepteurs adrénériques postsynaptiques

La stimulation des récepteurs postsynaptiques, α_1 , β_1 , β_2 , des synapses neuro-effectrices de l'orthosympathique reproduit les effets physiologiques de l'orthosympathique.

| | α_1 | β_1 | B_2 |
|--|---------------------------|----------------------|---------------|
| COEUR | | | |
| . fréquence | 0 | augmentation | |
| . force des contractions | 0 | augmentation | |
| . vitesse de conduction | 0 | augmentation | |
| . excitabilité | 0 | augmentation | |
| VAISSEAUX | | | |
| . coronaires | 0 | dilatation (réflexe) | (dilatation) |
| . artères squelettiques et pulmonaires | 0 | 0 | dilatation |
| . circulations cutanée, splanchnique et rénale | vasoconstriction | 0 | 0 |
| POUMONS | | | |
| . muscles bronchiolaires | 0 | 0 | relâchement |
| . sécrétions bronchiques | 0 | 0 | 0 |
| OEIL | | | |
| . dilatateur irien | contraction | 0 | 0 |
| . sphincter irien | 0 | 0 | 0 |
| . muscle ciliaire | 0 | 0 | 0 |
| TUBE DIGESTIF | | | |
| . péristaltisme | diminution | 0 | diminution |
| . sphincters | contraction | 0 | 0 |
| . sécrétions | 0 | 0 | 0 |
| VESSIE | | | |
| . détrusor | 0 | 0 | relâchement |
| . sphincter | contraction | 0 | 0 |
| UTERUS (gravide) | (contraction) | 0 | relâchement |
| ORGANES GENITAUX | | | |
| . pénis | 0 | 0 | 0 |
| . vésicules séminales | contraction (éjaculation) | 0 | 0 |
| PEAU | | | |
| . muscles pilo-érecteurs | contraction | 0 | 0 |
| . glandes sudoripares | sécrétion | 0 | 0 |
| REINS | | | |
| . rénine | | augmentation | |
| METABOLISMES | glycogénolyse | | glycogénolyse |

figure 3.2.-5 : effets adrénériques périphériques.

Les récepteurs β_3 sont responsables de la lipolyse au niveau du tissu adipeux et de la thermogénèse du muscle strié.

5.2. Effets centraux de la stimulation des récepteurs adrénergiques

- diminution du tonus vasoconstricteur par action au niveau du centre vasopresseur
- stimulation de l'éveil, de la vigilance
- diminution d'intensité de certaines sensations (faim, fatigue, sommeil).

5.3. Effets de la stimulation des récepteurs présynaptiques α_2

Les récepteurs α_2 sont responsables par inhibition présynaptique de la diminution de la quantité de médiateur libérée, notamment :

- de la diminution de la sécrétion d'insuline
- du relâchement des contractions intestinales

ils agissent par le même mécanisme au niveau du SNC.

Ils entraînent aussi l'agrégation plaquettaire.

6. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS DU DOMAINE ADRENERGIQUE

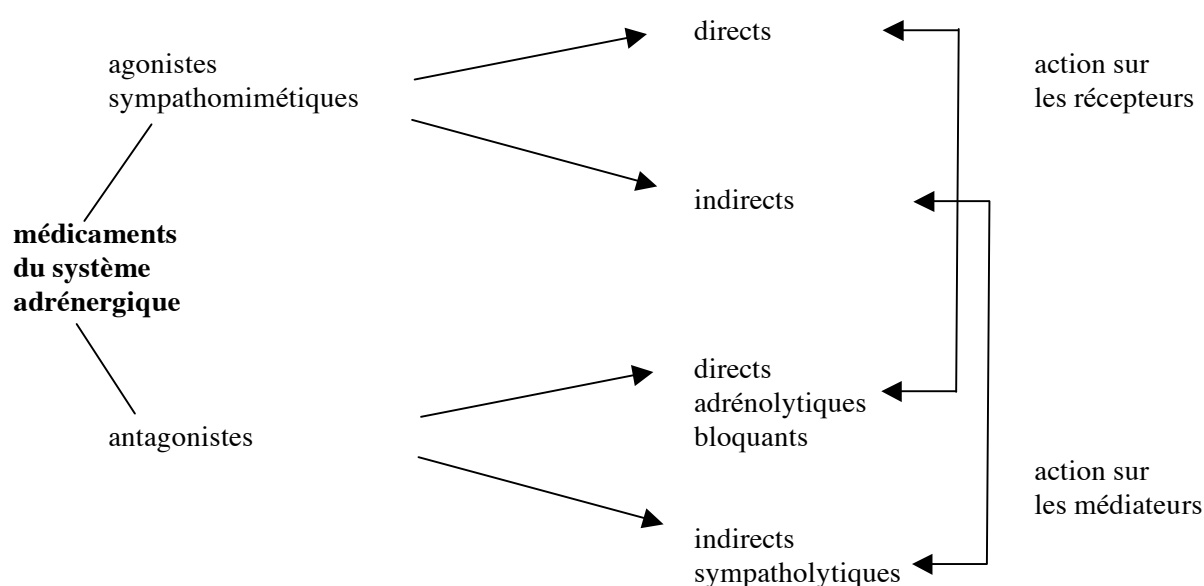


figure 3.2.-6 : classification des médicaments du système adrénergique.

6.1. Agonistes ou sympathomimétiques

Substances capables de stimuler les récepteurs adrénergiques.

6.1.1. Sympathomimétiques directs

Sympathomimétiques directs : substances possédant une affinité et une efficacité pour les récepteurs adrénergiques, donc capables de se fixer dessus et de les stimuler.

La pharmacologie consiste à administrer un principe actif destiné à se fixer sur des récepteurs adrénergiques, fixation suivie d'effets pharmacodynamiques.

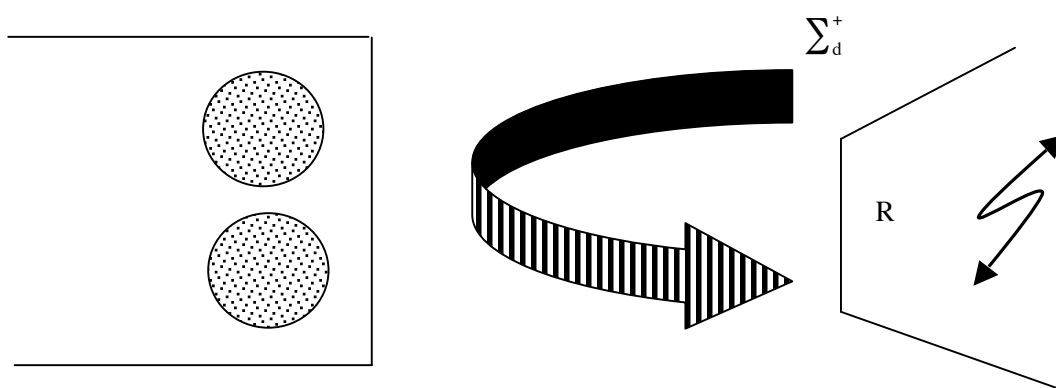


figure 3.2.-7 : sympathomimétiques directs, récepteurs postsynaptiques.

La nature des effets pharmacodynamiques d'un sympathomimétique dépend :

- des densités respectives des différents types et sous-types de récepteurs adrénériques au niveau de chaque organe
- de ses affinités pour chacun de ces types et sous-types
- de ses efficacités pour chacun de ces types et sous-types
- de la possibilité d'atteindre par la voie d'administration choisie, les différents organes (franchissement des barrières intestinale et hémato-méningée).

Sur l'organisme entier, la réponse dépend de l'ensemble de ces effets et de la mise en jeu éventuelle de réflexes homéostatiques.

Remarque : chaque organe présente ainsi un profil particulier ; c'est ainsi que les bronches ont surtout des récepteurs β_2 , les vaisseaux cutanés uniquement des récepteurs α_1 , les vaisseaux musculaires des récepteurs β_2 et α_1 . La capacité de réponse d'un organe à une substance donnée dépend de ce profil.

Les affinités relatives et les efficacités d'un certain nombre de substances sympathomimétiques (agonistes directs) sont indiquées dans la figure 3.2.-8.

| Récepteurs adrénériques | α_1 | α_2 | β_1 | β_2 |
|--------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| Agonistes Directs | | | | |
| Noradrénaline | +++ | +++ | ++ | + |
| Adrénaline | ++ | ++ | +++ | +++ |
| Isoprénaline | - | - | +++ | +++ |
| Phényléphrine | ++ | - | - | - |
| Méthylnoradrénaline | + | +++ | - | - |
| Clonidine | - | +++ | - | - |
| Salbutamol | - | - | + | +++ |
| Terbutaline | - | - | + | +++ |
| Dobutamine | - | - | +++ | + |

figure 3.2.-8 : sympathomimétiques directs.

La rapidité et la durée des effets pharmacodynamiques dépendent de la cinétique de la substance (voie et vitesse d'administration, catabolisme).

6.1.1.1. Sympathomimétiques directs sans caractère préférentiel, α_1 , β

- type : adrénaline (voir chapitre 4.1.)
- « analeptiques cardiovasculaires » (synéphrine, éthyladrianol, heptaminol) : ces médicaments proposés dans les hypotensions, voire les asthénies, sont discutables et désuets
- antidiarrhéique (hordénine) : l'hordénine est d'intérêt limité dans les diarrhées sévères et rarement utilisée.

6.1.1.2. Sympathomimétiques directs à effets α dominants

- type : noradrénaline (voir chapitre 4.1.)

6.1.1.3. Sympathomimétiques directs à effets α_1

Leurs effets sont une vasoconstriction, des contractions utérines, une mydriase et une stimulation de la vigilance. Leurs inconvénients sont liés à l'effet vasoconstricteur (hypertension, angor).

- type : phényléphrine
- « décongestionnants » (phényléphrine, tynazoline, naphthazoline, oxymétazoline, etc.)
 - vasoconstricteurs utilisés principalement par voie locale dans les rhinites, sinusites, etc. Par effet rebond, ils entraînent une dépendance avec risque à la longue d'atrophie de la muqueuse nasale
 - en association avec les anesthésiques locaux, pour limiter leur diffusion et allonger leur durée d'action
- utérotoniques (méthylergométrine) : on utilise après la délivrance, pour assurer la rétraction utérine, la méthylergométrine (METHERGIN®)
- anti-migraineux : dans le traitement de la crise de migraine, l'ergotamine est un traitement classique, mais elle peut entraîner spasmes des extrémités, hypertension artérielle, angor. La dihydroergotamine (DHE) est moins vasoconstrictrice et mieux tolérée
- mydriatique (phényléphrine) : la phényléphrine en collyre est peu usitée
- psychostimulants : (adrafanil, modafénil)
 - l'adrafanil (OLMIFON®) est indiqué dans les troubles de la vigilance du sujet âgé
 - le modafénil (MODIODAL®) est le médicament de la narcolepsie et des hypersomnies idiopathiques ; il est classé en prescription restreinte en raison des risques de mésusage.

6.1.1.4. Sympathomimétiques directs à effets α_2

Au niveau central, ils diminuent la libération du médiateur dans le centre vasopresseur, donc le tonus vasopresseur.

Ce sont des antihypertenseurs mais de troisième choix en raison de leurs effets indésirables pouvant être sévères (sédation, dépression). L' α -métyldopa (ALDOMET®) peut causer de plus anémies hémolytiques et hépatites. Il est parfois encore employé dans les hypertensions au cours de la grossesse.

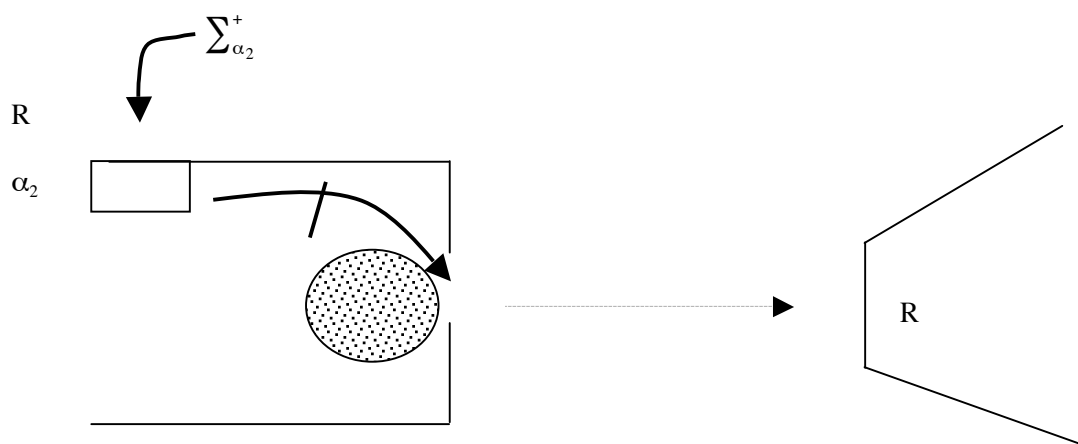


figure 3.2.-9 : sympathomimétiques directs, récepteurs présynaptiques - freination de la libération du médiateur.

Attention : les imidazolés (type : clonidine) agissent également sur les récepteurs α_2 du centre vasopresseur, mais cette action n'est que secondaire, l'effet principal s'exerçant sur des récepteurs propres « aux imidazolines ».

La clonidine (CATAPRESSAN®), la moxonidine (PHYSIOTENS®) et la rilménidine (HYPERIUM®) sont aussi utilisées comme antihypertenseur central et présente les mêmes inconvénients.

6.1.1.5. Sympathomimétiques directs à effets β_1 et β_2

- type : isoprénaline : (voir chapitre 4.1).

6.1.1.6. Sympathomimétiques directs à effets β_1

Tous les médicaments qui stimulent les récepteurs β_1 ont des effets cardiaques : ils augmentent la contractibilité myocardique (effet inotrope positif), donc le débit cardiaque, sans modifier les résistances périphériques ; ils entraînent des risques de troubles du rythme par l'augmentation de l'excitabilité (effet bathmotrope positif).

- type : dobutamine : (voir chapitre 4.1).

6.1.1.7. Sympathomimétiques directs à effets β_2

Tous les médicaments qui stimulent les récepteurs β_2 ont des effets sur les muscles lisses vasculaires (vasodilatation dans les territoires musculaires, splanchniques, coronariens) et viscéraux (bronches, utérus).

- tocolytiques, (salbutamol, ritodrine) : en cas de menace de travail prématuré, on utilise le salbutamol (SALBUMOL®) et la terbutaline (BRICANYL®)
- anti-asthmiques : ils sont utilisés par voie locale sous forme de poudre ou d'aérosol, grâce à des procédés spéciaux brevetés. Selon les substances et leurs durées d'action, ils sont indiqués soit dans la crise ou la menace de crise, soit dans le traitement de fond. Leur usage fait l'objet de polémiques récurrentes concernant leur tolérance à long terme en utilisation continue : création de dépendance (asthme drogué) ? Relation avec un état de mal irréversible ? Augmentation de la mortalité ?

| | |
|-------------|---|
| bambutérol | OXEOL® |
| fénotérol | BEROTEC® |
| formotérol | FORADIL® |
| pirbutérol | MAXAIR® |
| salbutamol | AIROMIR®, ASMASAL®, BUVENTOL®, VENTILASTIN®, VENTODISKS®, VENTOLINE® |
| salmétérol | SEREVENT® |
| terbutaline | BRICANYL® |

- vasodilatateurs : marginalement, dans les artérites.

6.1.2. Sympathomimétiques indirects

Sympathomimétiques indirects : substances augmentant la quantité de médiateur mise à la disposition de la synapse adrénérique.

1^{er} type : augmentation de la libération du médiateur

Leur action est immédiate et brève (figure 3.2.-10). Ils entraînent une tachyphylaxie par déplétion des stocks. Les effets périphériques sont ceux de la noradrénaline. Les effets centraux sont importants et portent sur les sensations (fatigue, sommeil, appétit), la vigilance (excitation), avec possibilité à fortes doses d'hallucinations, voire de psychoses.

Remarque : la plupart sont peu spécifiques et peuvent libérer aussi d'autres médiateurs (sérotonine, dopamine).

- tyramine : la tyramine est un réactif pharmacologique, mais est aussi présente dans l'alimentation
- éphédrine et pseudo-éphédrine : d'origine végétale, l'éphédrine et son dérivé la pseudo-éphédrine ont des effets périphériques dominants et sont utilisées surtout comme décongestionnant nasal. Elles peuvent entraîner insomnie et excitation. Elles sont classées comme substance dopantes
- amphétamine et amphétaminiques : l'amphétamine a des effets centraux prédominants. Elle entraîne une pharmacodépendance (voir chapitre 2.6.). L'amphétamine et ses dérivés, les amphétaminiques, donnent lieu à de nombreux abus à fins d'amélioration des performances dont certains sont sanctionnés (dopage) et dont les conséquences pour la santé peuvent être graves
 - ritaline : la ritaline est le seul amphétaminique utilisé en thérapeutique. Elle est indiquée chez les enfants hyperactifs, notion qui fait l'objet de discussions quant à son existence, son diagnostic et sa fréquence. D'origine américaine, elle ne serait pour certains dans la plupart des cas qu'une médicalisation de phénomènes banals dans le contexte sociétal actuel ; la polémique n'est pas éteinte. La prescription est restreinte en raison des risques de mésusage
 - anorexigènes : « coupes faim » contestables dans le traitement de l'obésité, dangereux en raison de leurs effets indésirables somatiques et psychiques, donnant lieu à pharmacodépendance, leurs autorisations de mise sur le marché ont été retirées en Europe en 1999.

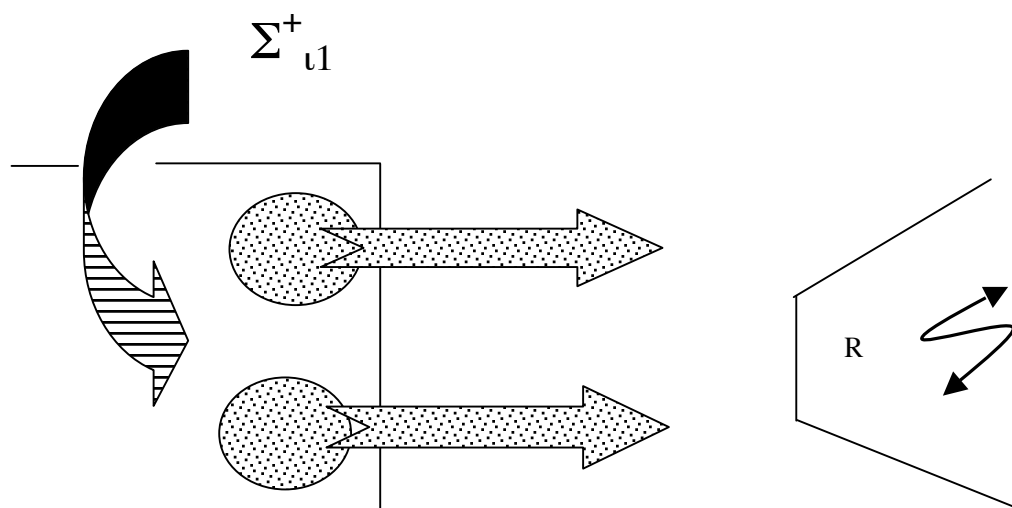


figure 3.2.-10 : sympathomimétiques indirects, 1^{er} type - Libération du médiateur. R récepteur adrénergique.

2^{ème} type : inhibition du recaptage

L'inhibition du recaptage 1 augmente la quantité de médiateur mise à la disposition de la synapse adrénergique périphérique ou centrale (figure 3.2.-11). Mais, l'effet porte aussi sur le recaptage d'autres médiateurs.

- cocaïne : la cocaïne est l'alcaloïde du coca. Elle a des effets périphériques cardiaques et vasculaires (vasoconstriction, hypertension) et centraux (euphorie, excitation), n'est plus utilisée en thérapeutique et est à l'origine de pharmacodépendances ; les prises nasales peuvent entraîner une atrophie de la muqueuse, voire une perforation de la cloison
- antidépresseurs tricycliques (imipraminiques) : ce sont les médicaments majeurs des dépressions psychiques, notamment de type psychotique. L'effet antidépresseur est en fait complexe : ce ne sont pas que des sympathomimétiques. Il met surtout en jeu les récepteurs à la sérotonine. Les récepteurs à la dopamine sont aussi intéressés. Le profil pharmacologique varie selon les substances, certaines ont ainsi un effet adrénergique éveillant marqué (désipramine, quinupramine, viloxazine). Les effets adrénergiques périphériques expliquent les effets indésirables majeurs (troubles du rythme).

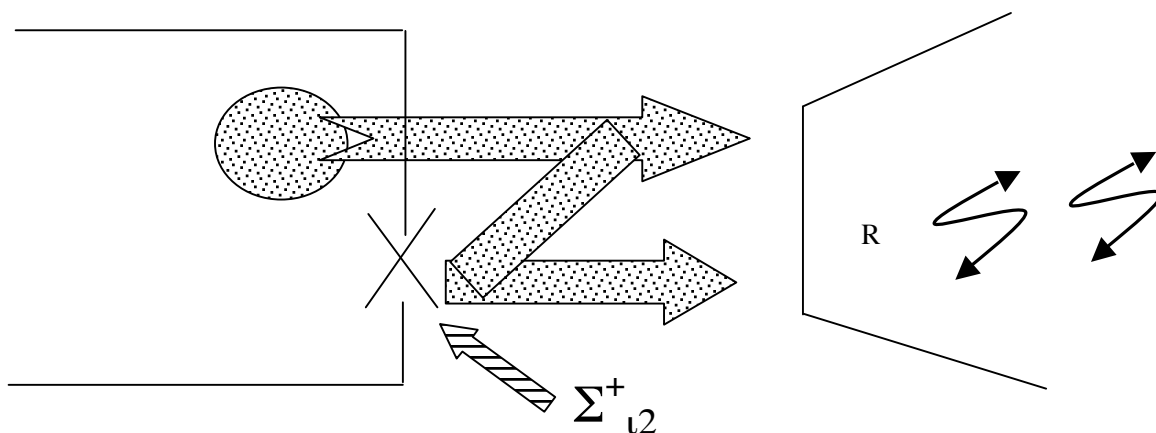


figure 3.2.-11 : sympathomimétiques indirects, 2^{ème} type - Inhibition de la recapture du médiateur.

3^{ème} type : inhibition de la dégradation

Ce sont les inhibiteurs des enzymes du catabolisme du médiateur (figure 3.2-12).

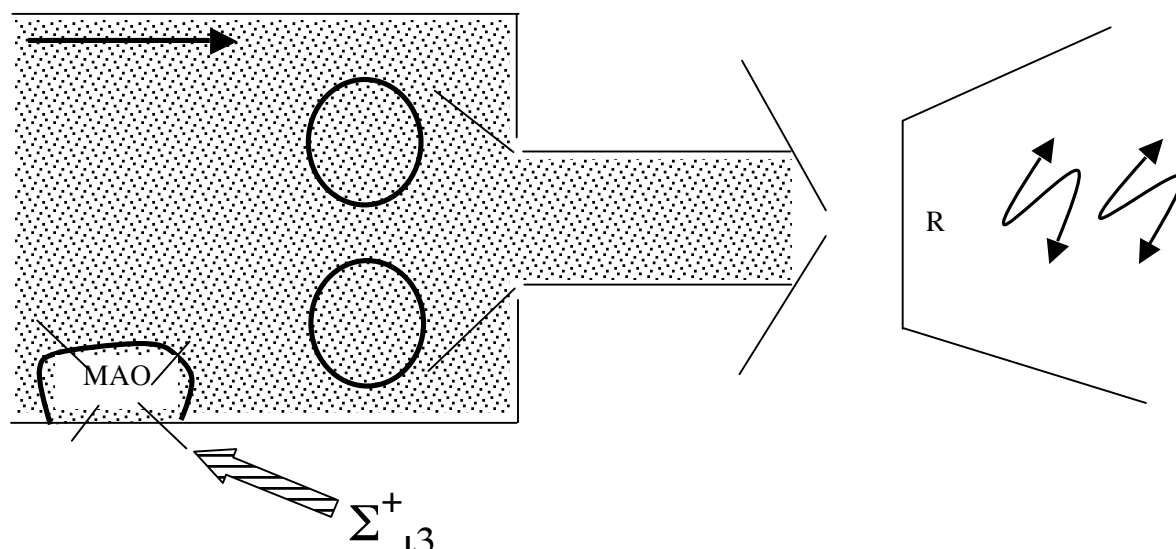


figure 3.2.-12 : sympathomimétiques indirects, 3^{ème} type - Inhibition du catabolisme du médiateur (inhibiteurs des mono-amino-oxydases, IMAO).

- inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (IMAO), (voir chapitre 4.2)
- inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT).

4^{ème} type : faux transmetteur actif

Substances se substituant au médiateur physiologique dans les vésicules synaptiques, douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs (figure 3.2.-13).

- métaraminol : a été utilisé comme substitut de la noradrénaline et abandonné pour les mêmes raisons
- méta-noradrénaline, métabolite de l'alpha-méthyl-dopa, interviendrait dans son mécanisme d'action qui serait ainsi double (cf : 6.1.1.4.).

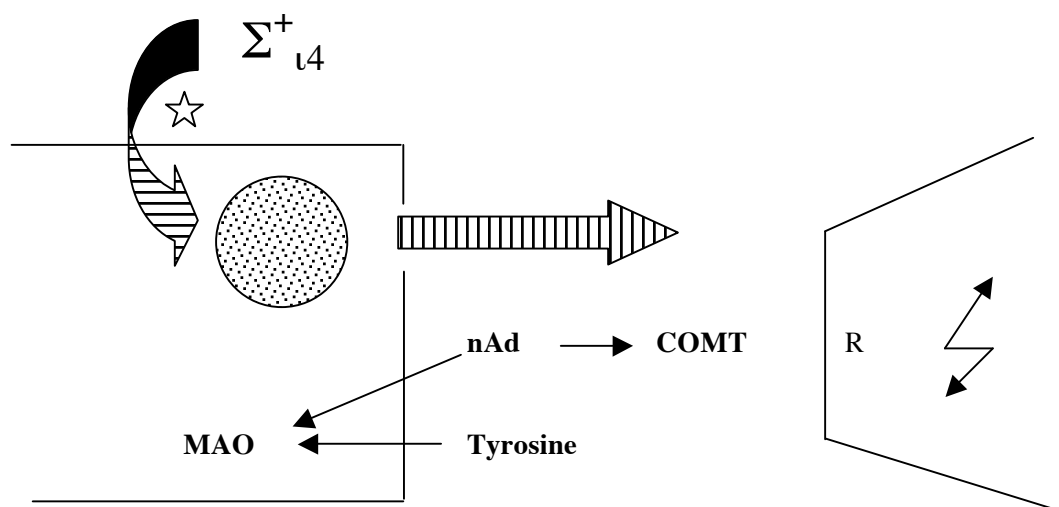


figure 3.2.-13 : sympathomimétiques indirects, 4^{ème} type - Faux transmetteur actif. IN influx nerveux, Ty tyrosine, Dop dopamine, Nad noradrénaline.

6.2. Antagonistes

Substances qui diminuent ou suppriment la stimulation des récepteurs adrénériques et par suite, les effets de celle-ci.

6.2.1. Antagonistes directs ou adrénolytiques

Adrénolytiques : substances pourvues d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs adrénériques. Ce sont des antagonistes de compétition ou « bloquants ».

Les adrénolytiques suppriment :

- les effets périphériques de la mise en jeu physiologique de l'orthosympathique ; ils empêchent en particulier les mécanismes réactionnels mis en jeu lors des efforts, des émotions et des changements de position (réflexe de posture)
- le tonus orthosympathique ; le tonus parasympathique lorsqu'il existe, est démasqué ou accentué
- les effets des sympathomimétiques directs et indirects.

Certains adrénolytiques sont des agonistes partiels ; ils diminuent le tonus orthosympathique de base.

Les profils pharmacologiques des principaux adrénolytiques font l'objet de la figure 3.2.-14.

| Récepteurs adrénériques | α_1 | α_2 | β_1 | β_2 |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| Antagonistes Directs | | | | |
| Phentolamine | +++ | +++ | - | - |
| Phénoxybenzamine | +++ | +++ | - | - |
| Ergotamine | ++ AP | ++ | - | - |
| Dihydroergotamine | ++ | ++ | - | - |
| Yohimbine | + | +++ | - | - |
| Prazosine | +++ | + | - | - |
| Indoramine | +++ | + | - | - |
| Propranolol | - | - | +++ | +++ |
| Oxprenolol | - | - | +++ | +++ |
| Aténolol | - | - | +++ | + |
| Butoxamine | - | - | + | +++ |
| Labétalol | + | + | ++ | ++ |

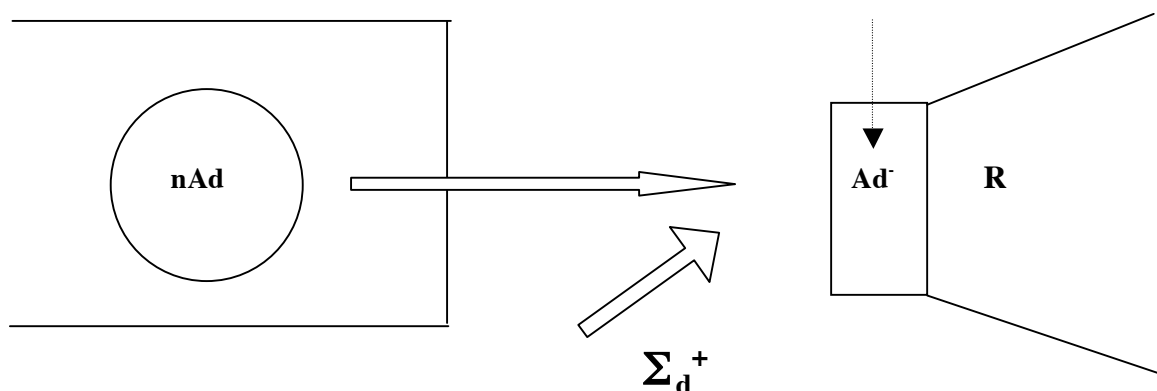


figure 3.2.-14 : adrénolytiques.

6.2.1.1. Adrénolytiques α ou α bloquants

A. α_1 bloquants

Substances qui bloquent les récepteurs α_1 , donc les récepteurs postsynaptiques de la synapse neuro-effectrice de l'orthosympathique.

- au niveau des vaisseaux, dans les territoires α , vasodilatation donc baisse des résistances périphériques et baisse de la tension artérielle, diminution du retour veineux et du débit cardiaque. Ces effets tendent à être compensés par un réflexe cardiaque mettant en jeu les récepteurs β_1 restés libres.

Les indications sont l'hypertension artérielle (troisième intention) et l'insuffisance cardiaque.

| | |
|-----------|-------------------------|
| prazosine | ALPRESS®, MINIPRESS® |
| urapidil | EUPRENYL®, MEDIATENSYL® |

- au niveau du trigone, relaxation des muscles lisses facilitant l'écoulement du flux mictionnel.

Indication : adénome de la prostate.

| | |
|-------------|--------------------|
| alfuzosine | URION®, XATRAL® |
| doxazocine | ZOXAN® |
| prazosine | MINIPRE®SS |
| tamsulosine | JOSIR®, OMIX® |
| térazosime | DYSALFA®, HYTRINE® |

B. α_2 bloquants

Substances qui bloquent les récepteurs α_2 présynaptiques et postsynaptiques.

Les effets sont centraux (excitation, vertiges, migraines) et périphériques (vasodilatation pelvienne).

Le type est la yohimbine, mais sa pharmacologie est en fait complexe.

C. $\alpha_{1,2}$ bloquants

Substances unissant les deux blocages. Les effets vasculaires superposent vasoconstriction et vasodilatation selon les territoires, plus le réflexe cardiaque β .

Les indications sont la maladie de Raynaud, la sénescence et les troubles de l'érection (par voie locale).

| | |
|-------------------|----------------------------------|
| dihydroergotoxine | CAPERGYL®, HYDERGINE®, OPTAMINE® |
| moxisylite | CARLYTENE®, ICAVEX® |
| nicergolide | SERMION® |

6.2.1.2. Adrénolytiques β ou β bloquants

Substances qui bloquent les récepteurs β adrénériques.

Cette classe pharmaco-thérapeutique est décrite dans le chapitre 4.3.

6.2.2. Antagonistes indirects ou sympatholytiques

Sympatholytiques : substances qui diminuent la quantité de médiateur mise à la disposition de la synapse adrénérique :

- elles suppriment les effets périphériques de la mise en jeu de l'orthosympathique
- elles ne suppriment pas les effets des sympathomimétiques directs.

1^{er} type : blocage de la synthèse

- α méthyltyrosine : inhibiteur spécifique de la tyrosine-hydroxylase, réactif pharmacologique

- carbidopa et bensérazide : inhibiteurs de la dopa-décarboxylase. Ils ne franchissent pas la barrière hémato-méningée et n'ont d'action que périphérique.

Ils sont utilisés dans la maladie de Parkinson en association avec la l-dopa afin d'éviter la formation de dopamine périphérique et les effets indésirables de celle-ci (voir chapitre 3.4.).

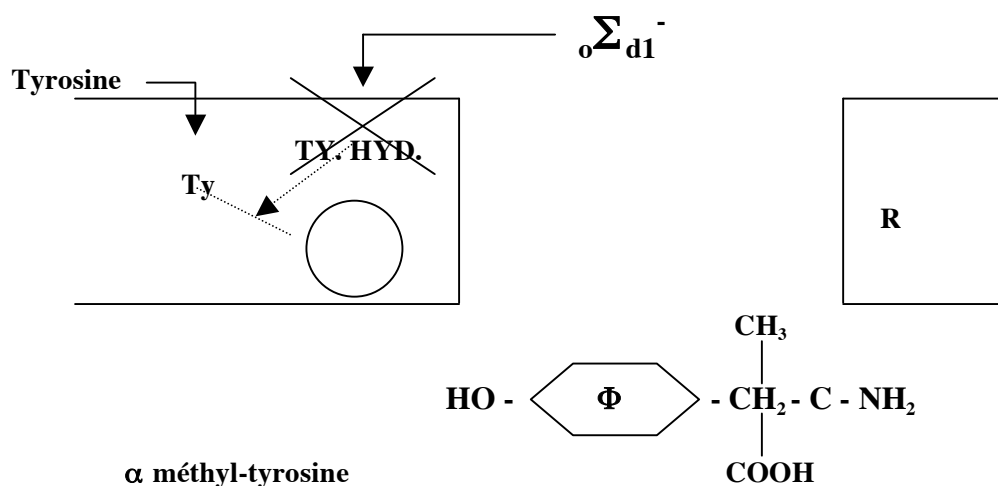


figure 3.2-15 : sympatholytiques, 1^{er} type, blocage de la synthèse du médiateur - Ty tyrosine, TY HYD tyrosine hydroxylase, R récepteur adrénérique.

2^{ème} type : inhibition de la libération

Ces composés abolissent les réponses à l'orthosympathique (par dénervation orthosympathique pharmacologique), mais sont sans effet sur celles à la noradrénaline circulante. Ils entraînent une hypotension orthostatique marquée avec perte des réflexes de posture, donc dangereuse.

- brétylium : réactif pharmacologique
- antihypertenseurs (débrisoquine, guanéthidine, etc.).

Ces substances ont une pharmacologie complexe. Ils sont la cause d'effets indésirables graves, ce qui a amené leur abandon.

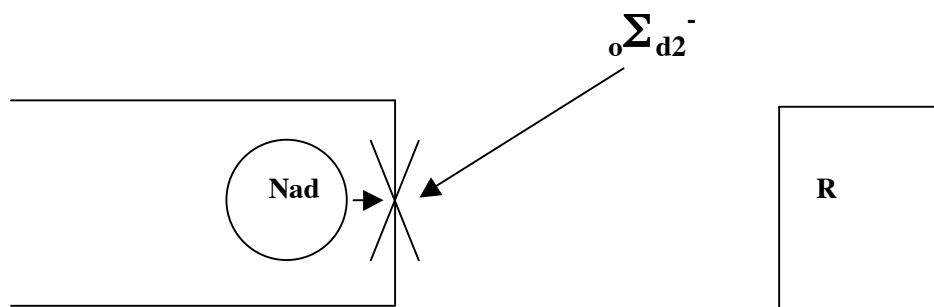


figure 3.2.-16 : sympatholytiques, 2^{ème} type, inhibition de la libération du médiateur - nAd noradrénaline, R récepteur adrénérique.

3^{ème} type : déplétion des granules de stockage

Substances qui bloquent le système de transport actif des membranes granulaires et empêchent la dopamine d'y entrer. L'effet est lent et rémanent.

Le type en est la réserpine, alcaloïde de *rauwolfia serpentina*, d'action centrale et périphérique, qui provoque des baisses de tension modérées et des dépressions psychiques. Mais, elle est peu spécifique (déplétion des granules de stockage de la sérotonine et de la dopamine).

La réserpine et ses dérivés, les réserpiniques, sont abandonnés en thérapeutique.

4^{ème} type : faux transmetteur passif

Substances qui se substituent au médiateur et sont pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs adrénériques.

L'octopamine se forme au cours des traitements par les IMAO (voir chapitre 4.02). Cette formation peut être à l'origine de chutes de tension par diminution du tonus vasopresseur.

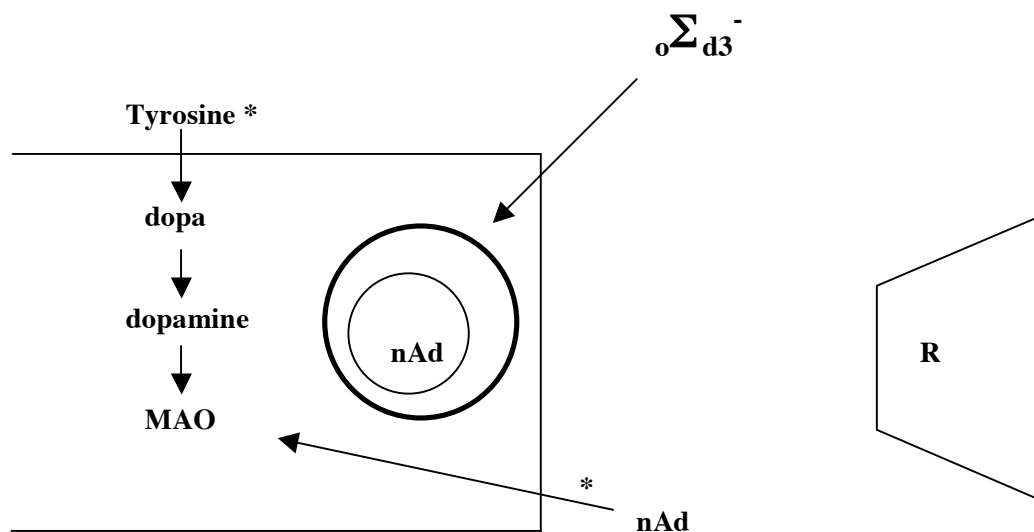


figure 3.2.-17 : sympatholytiques, 3^{ème} type, inhibition du stockage du médiateur - nAd noradrénaline, R récepteur adrénérique, MAO mono-amino-oxydase, * transport actif.

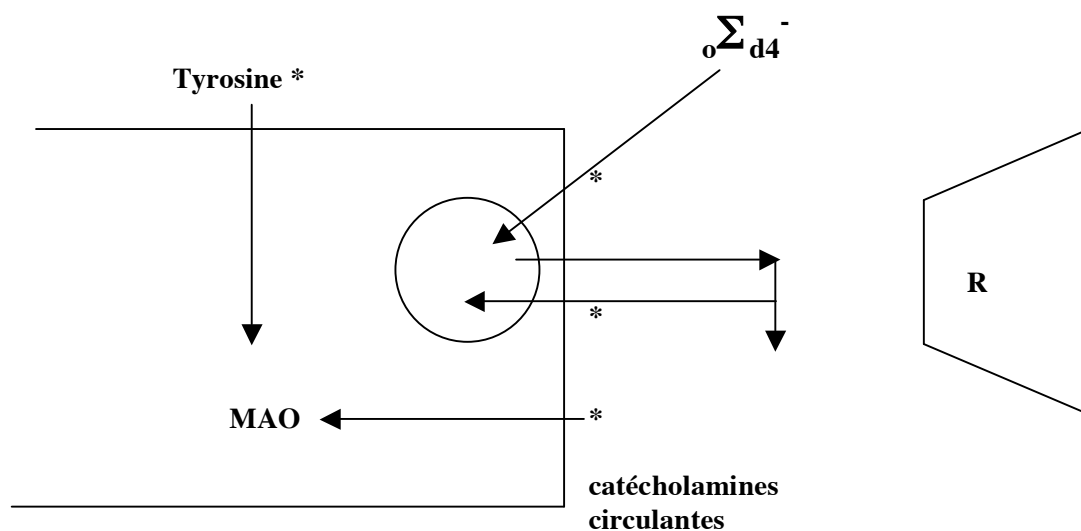


figure 3.2.-18 : sympatholytiques, 4^{ème} type, faux transmetteur passif - R récepteur adrénérique, nAd noradrénaline, MAO mono-amino-oxydase, *transport actif.

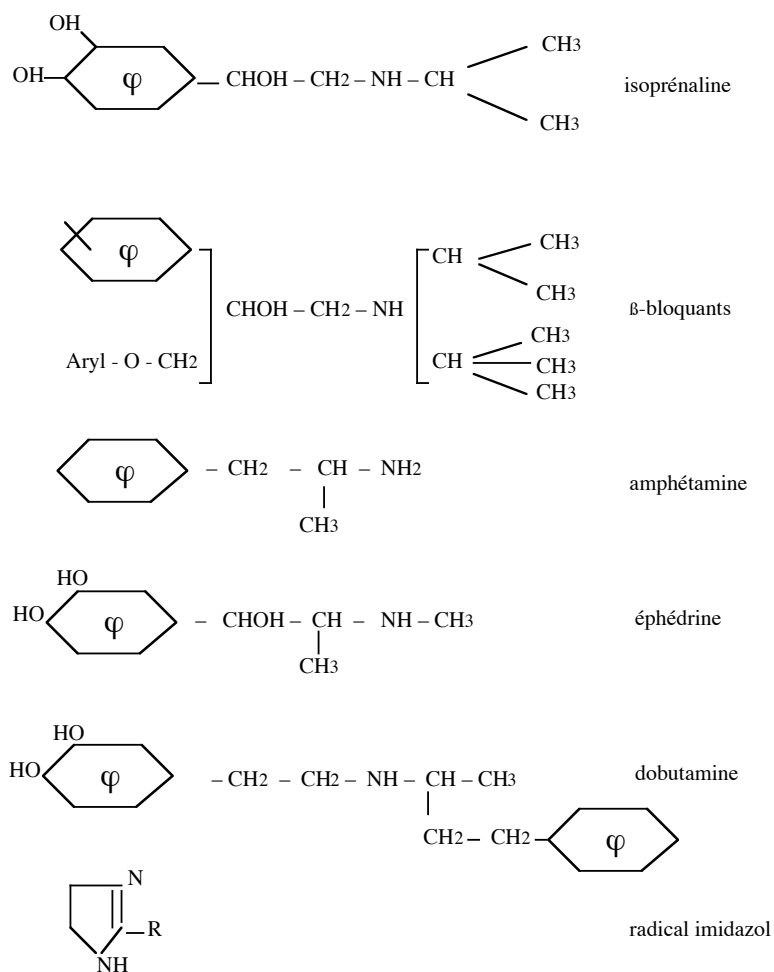


figure 3.2-19 : structures chimiques de quelques substances du domaine adrénergique.

Voir aussi :

Chapitre 4.01.

Sympathomimétiques directs

Chapitre 4.02.

Inhibiteurs des Mono-Amino-Oxydases

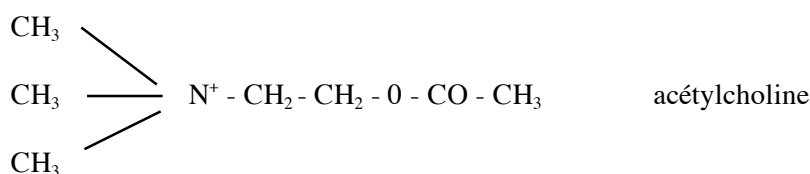
Chapitre 4.03.

Adrénolytiques bêta

CHAPITRE 3.3.**DOMAINE CHOLINERGIQUE****1. MEDIATEUR**

Le médiateur du domaine cholinergique est l'acétylcholine,

L'acétylcholine est l'ester de l'acide acétique et de la choline. Cette molécule est faite d'une « tête cationique » et d'une chaîne latérale.

**2. DOMAINE CHOLINERGIQUE**

Le domaine cholinergique est constitué de l'ensemble des neurones dont le médiateur chimique est l'acétylcholine.

Il comprend :

- les fibres centrifuges post-ganglionnaires du parasympathique ; les synapses neuro-effectrices du parasympathique sont cholinergiques. Les récepteurs de l'acétylcholine portés par les effecteurs du parasympathique, font partie des récepteurs appelés « récepteurs muscariniques »
- les fibres centrifuges pré-ganglionnaires de l'orthosympathique et du parasympathique ; les synapses neuro-neurales des ganglions végétatifs sont cholinergiques. Les récepteurs de l'acétylcholine portés par les neurones post-ganglionnaires, sont appelés « récepteurs nicotiques ganglionnaires »
- les fibres centrifuges motrices des muscles striés ; les synapses neuro-musculaires sont cholinergiques. Les récepteurs de l'acétylcholine portés par la plaque motrice, sont appelés « récepteurs nicotiques musculaires »
- des neurones centraux : l'acétylcholine est un médiateur largement répandu dans le cerveau ; les principales localisation neuronales sont :

- le tronc cérébral (pont), dont les axones se projettent vers le thalamus et le cortex
- les noyaux gris de la base (*corpus striatum*), dont les axones se terminent dans la substance noire (faisceau striato-nigré)
- le septum, dont est issu le faisceau septo-hippocampal
- l'hypothalamus, dont les axones forment le faisceau hypothalamo-hypophysaire
- le motoneurone de la corne antérieure de la moelle, dont l'axone forme le nerf moteur et dont une collatérale fait synapse avec une cellule intermédiaire, la cellule de RENSCHAW (voir chapitre 3.7.).

3. SYNAPSE CHOLINERGIQUE

3.1. Synthèse et stockage

La synthèse de l'acétylcholine s'effectue à partir de la choline (figure 3.3.-1). Celle-ci est captée par les neurones cholinergiques grâce à un transport actif sélectif. Dans le cytoplasme, elle est acétylée grâce à la choline acétyl-transférases. L'acétylcholine est stockée dans des vésicules synaptiques. L'acétylcholine restée libre dans le cytoplasme est détruite par les acétyl-cholinestérases.

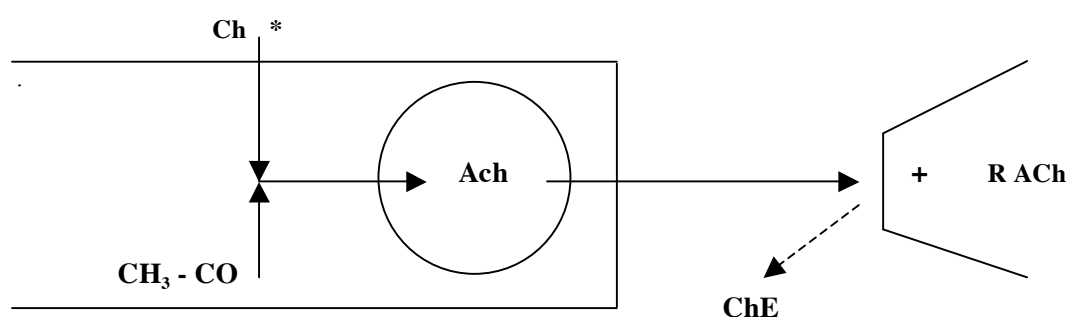


figure 3.3-1 : synapse cholinergique - Ch choline, CH₃-CO radical acétyl, Ach acétylcholine, ChE cholinestérases, R ACh récepteur de l'acétylcholine, * transport actif.

3.2. Fonctionnement

L'arrivée du potentiel d'action à l'extrémité axonale entraîne la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique (figure 3.3-1). Elle traverse celle-ci et se fixe sur ses récepteurs spécifiques, les récepteurs cholinergiques, portés par la membrane postsynaptique. Elle présente une affinité et une efficacité pour ceux-ci ; leur stimulation est suivie de l'effet. L'acétylcholine est détruite par les cholinestérases.

3.3. Catabolisme

L'acétylcholine est donc hydrolysée par les cholinestérases.

Ces enzymes présentent deux sites actifs, le site anionique sur lequel se fixe la tête cationique de l'acétylcholine (ou des substances voisines) et le site estérasique, vers lequel est ainsi orientée la fonction ester et où a lieu l'hydrolyse (figure 3.3.-2).

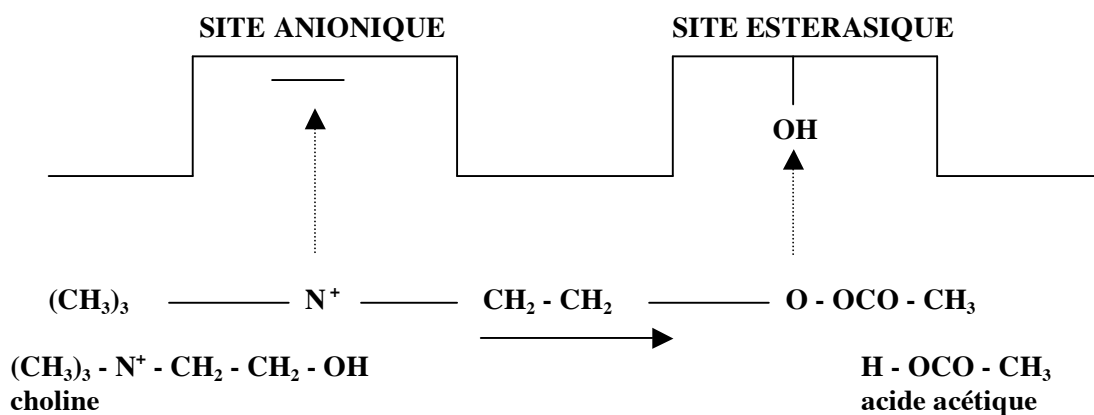


figure 3.3-2 : hydrolyse de l'acétylcholine par les cholinestérases.

3.4. Neuromodulation

Elle est due à la stimulation de récepteurs présynaptiques (figure 3.3.-3) :

- terminaisons postganglionnaires du parasymphatique : récepteurs muscariniques M_2 , freinateurs de la libération du médiateur (rétro-contrôle)
- au niveau intestinal : récepteurs adrénrgiques, freinateurs
- terminaisons du nerf moteur : récepteurs nicotiniques, facilitateurs.

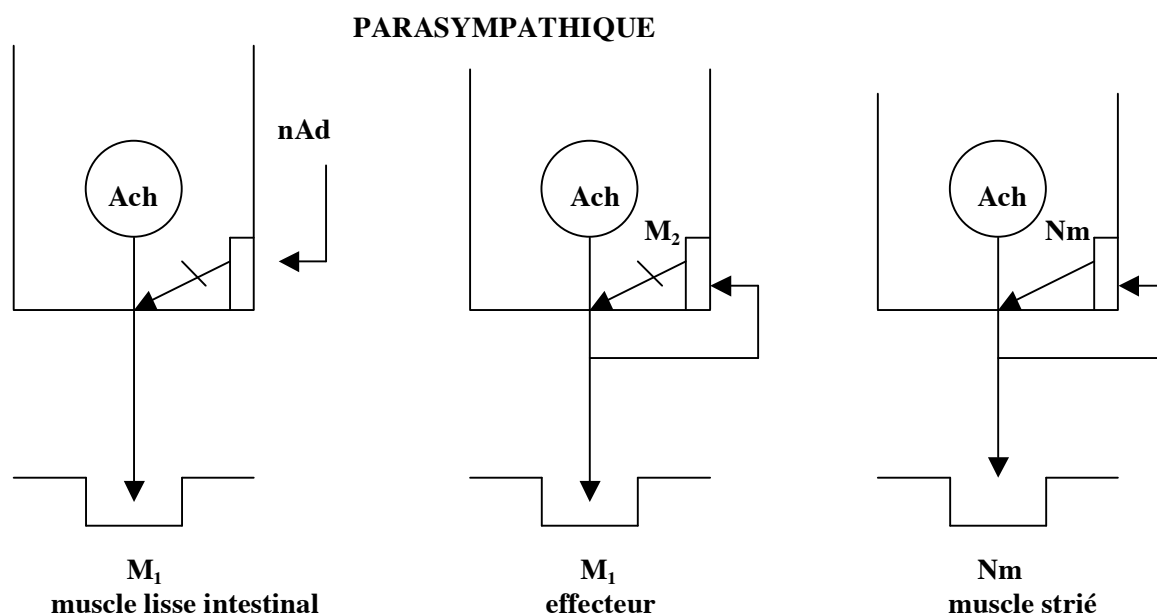


figure 3.3-3 : modulation dans le système cholinergique - ACh acétylcholine, M_1 et M_2 récepteurs muscariniques de types 1 et 2, NAd noradrénaline, Nm récepteurs nicotiniques musculaires.

4. RECEPTEURS CHOLINERGIQUES

On en distingue deux types suivant l'affinité relative de leurs agonistes et leurs antagonistes spécifiques, les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques.

4.1. Récepteurs muscariniques

Les récepteurs cholinergiques muscariniques sont spécifiquement stimulés par la muscarine et bloqués par l'atropine.

Les récepteurs muscariniques sont de type 2 et mettent donc en jeu diverses sortes de protéines G, excitatrices (Gq), ou inhibitrices (Gi).

On décrit cinq sous-types de récepteurs muscariniques.

Les récepteurs M₁ et M₃ stimulent le système phospholipase - IP₃. Ils sont postsynaptiques et provoquent la mise en jeu de l'effecteur.

Les récepteurs M₂ inhibent l'adénylcyclase et la formation d'AMP cyclique. Ils sont présynaptiques et diminuent le fonctionnement de l'effecteur (muscle cardiaque).

| Type | M ₁ | M ₂ | M ₃ | M ₄ | M ₅ |
|--------------|---|--|--|--|---|
| | type 2 : protéines G | | | | |
| Couplage | Gq | Gi | Gq | Gi | Gq |
| | | phospholipase ↑ IP ₃ ↑ | adénylcyclase ↓ AMP _c ↓ | phospholipase ↑ IP ₃ ↑ | adénylcyclase ↓ AMP _c ↓ |
| Mécanismes | postsynaptique canaux K ⁺ ↓ dépolarisation excitation | présynaptique canaux K ⁺ ↑ Ca ⁺⁺ ↓ hyperpolarisation inhibition | postsynaptique Ca ⁺⁺ ↑ excitation | | |
| | | | | | |
| Localisation | SNC sécrétion gastrique ganglion végétatif | Coeur | sécrétion glandulaire muscle lisse viscéral ----- muscle lisse vasculaire : libération de NO (inhibiteur) | | orphelins pharmacologiques |
| | | | | | |

figure 3.3-4 : les récepteurs muscariniques.

Seuls les trois premiers types sont actuellement intéressants en pharmacologie médicale.

4.2. Récepteurs nicotiques

On décrit en pharmacologie deux sous-types, ganglionnaires et musculaires, de récepteurs nicotiques (au moins 16 sous-types biochimiques ont été identifiés).

Leurs agonistes, dont le type est la nicotine, montrent peu de spécificité entre les deux, alors qu'il existe des antagonistes spécifiques.

Ce sont des récepteurs de type 1 directement couplés au canal sodique. Leur stimulation entraîne l'ouverture du canal, l'entrée du sodium dans la cellule et la dépolarisation rapide de la membrane :

- au niveau du ganglion autonome, la stimulation du récepteur nicotinique porté par le corps du neurone postsynaptique entraîne la naissance d'un potentiel d'action qui va parcourir la fibre postganglionnaire (le phénomène est le même dans les deux systèmes ortho et para sympathiques). En fait, la transmission de l'influx nerveux est complexe (voir chapitre 4.6)
- au niveau du muscle strié, la transmission de l'influx nerveux est simple ; la stimulation du récepteur nicotinique entraîne la dépolarisation de la plaque motrice et l'apparition d'un potentiel d'action (« *epp* : *end plate potential* »)
- il existe aussi des récepteurs nicotiques au niveau du système nerveux central. Il s'agit de récepteurs présynaptiques dont la stimulation accroît la libération de certains médiateurs (dopamine, acide glutamique, ...).

Si par un mécanisme quelconque l'acétylcholine ne disparaît pas de la fente synaptique, sa persistance au niveau du récepteur nicotinique entraîne un bloc(age) de transmission : la membrane post-synaptique devient inexcitable :

- au stade précoce, le bloc est dû à la dépolarisation permanente de la membrane, il ne peut pas naître de nouveau potentiel d'action (bloc I)
- au stade tardif, il est dû à une désensibilisation des récepteurs (bloc II).

5. EFFETS CHOLINERGIQUES

5.1. Effets muscariniques

Par définition, on réserve le terme d'effets muscariniques aux effets résultant de la stimulation des récepteurs muscariniques portés par les effecteurs du parasymphatique. Ils reproduisent les effets physiologiques du parasymphatique.

Ce sont donc aussi les effets parasymphathomimétiques.

Au niveau du coeur, l'action porte surtout sur les oreillettes et le tissu nodal :

- effet chronotrope négatif (ralentissement du rythme)
- effet inotrope négatif (diminution de la force des contractions)
- effet dromotrope négatif (ralentissement de la conduction, risque de bloc auriculo-ventriculaire).

Au niveau des muscles lisses viscéraux, contraction avec relâchement des sphincters :

- intestin (augmentation du tonus et du péristaltisme)

- bronches (bronchoconstriction), vésicule biliaire, vessie
- au niveau de l'oeil :
 - myosis actif, par contraction du sphincter irien
 - spasme de l'accommodation, par contraction du muscle ciliaire
 - diminution de la tension intra-oculaire, par dilatation du canal de SCHLEMM due à la contraction du muscle ciliaire.

Au niveau des glandes exocrines :

- augmentation de volume des sécrétions.

Au niveau des muscles lisses vasculaires :

- libération de NO par les cellules endothéliales, entraînant une vasodilatation (effet indirect).

Au niveau du SNC (pour les substances qui franchissent la barrière hémato-méningée) :

- tremblements, hypothermie et augmentation des facultés cognitives (récepteurs M1).

5.2. Effets nicotiques

Par définition, on réserve le terme d'effets nicotiques à ceux résultant de la stimulation des récepteurs nicotiques ganglionnaires. Celle-ci met en jeu les neurones postganglionnaires.

Les effets observés seront ceux de la stimulation des effecteurs de l'ortho et du parasymphatique.

Dans une première phase, l'effet porte sur les ganglions parasymphatiques : on observe les effets muscariniques.

Dans une seconde phase, l'effet porte sur les ganglions orthosymphatiques : on observe les effets adrénériques.

La sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale est également un effet nicotique ganglionnaire.

5.3. Effets musculaires striés

La stimulation des récepteurs nicotiques musculaires provoque la contraction du muscle strié.

5.4. Effets centraux

- diminution de l'éveil
- facilitation de la mémoire à court terme et de l'apprentissage
- effets sur le contrôle moteur extrapyramidal (cf. chapitre 3.4.) : tremblements, rigidité.

6. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS DU DOMAINE CHOLINERGIQUE

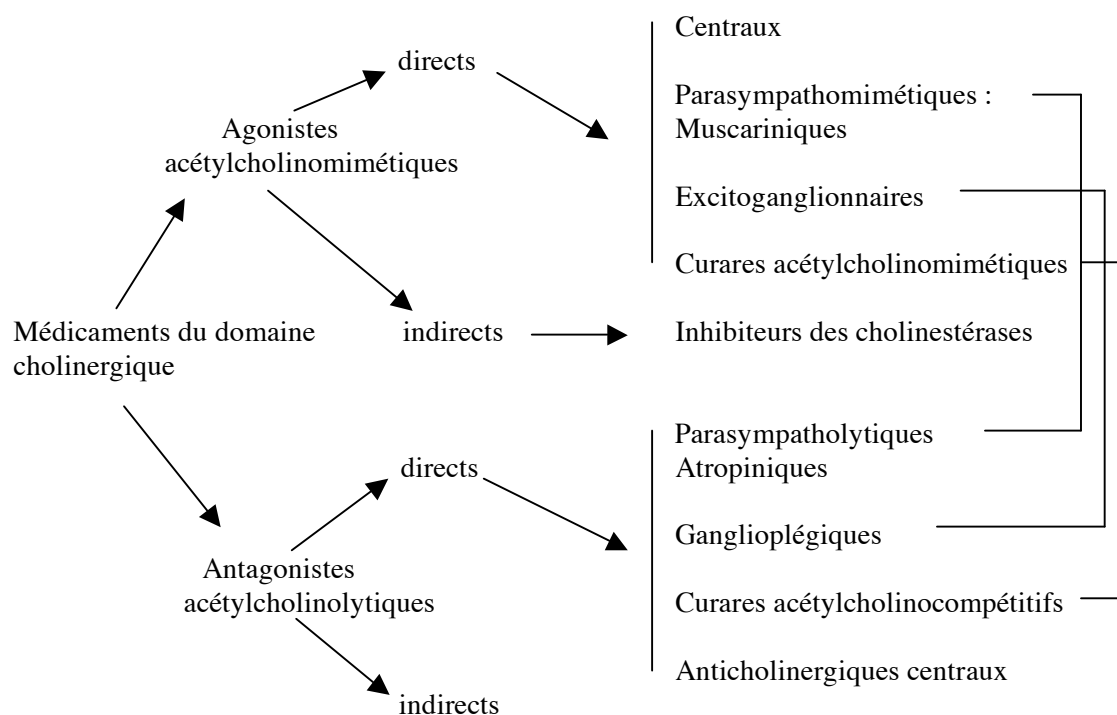


figure 3.3.-5 : classification des médicaments du système cholinergique.

| | RECEPTEURS MUSCARINIQUES |
|------------------|---|
| agoniste type | muscarine |
| antagoniste type | atropine |
| stimulation | effets muscariniques (à la périphérie : parasympathomimétiques) |
| blocage | effets atropiniques (à la périphérie : parasympatholytiques) |
| | RECEPTEURS NICOTINIQUES GANGLIONNAIRES |
| agoniste type | nicotine |
| antagonistes | ganglioplégiques |
| stimulation | effets nicotiniques ou excitoganglionnaires |
| blocage | effets ganglioplégiques |
| | RECEPTEURS NICOTINIQUES MUSCULAIRES |
| agoniste type | nicotine |
| antagonistes | d-tubocurarine, gallamine (curares acétylcholinocompétitifs) |
| stimulation | (curares acétylcholinomimétiques) |
| blocage | curarisation |

figure 3.3.-6 : effets et substances types dans le domaine cholinergique.

6.1. Agonistes ou acétylcholinomimétiques

Substances qui entraînent la stimulation des récepteurs cholinergiques.

6.1.1. Acétylcholinomimétiques directs

Acétylcholinomimétiques directs : substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs cholinergiques.

6.1.1.1. Acétylcholinomimétiques directs ubiquitaires

Substances agissant sur tous les types de récepteurs cholinergiques.

- type : acétylcholine (voir chapitre 4.4).

6.1.1.2. Acétylcholinomimétiques directs muscariniques

Substances agissant sur les récepteurs muscariniques.

Elles stimulent les récepteurs périphériques du parasympathique : ce sont donc les parasympathomimétiques directs (voir chapitre 4.5.).

- type : muscarine.

6.1.1.3. Acétylcholinomimétiques directs nicotiques ganglionnaires ou excitoganglionnaires

Substances agissant sur les récepteurs nicotiques ganglionnaires.

Leur spécificité est relative par rapport aux récepteurs musculaires.

- type : nicotine (voir chapitre 4.6).

6.1.1.4. Acétylcholinomimétiques directs nicotiques musculaires ou curares

Substances agissant sur les récepteurs nicotiques musculaires.

Elles entraînent, après une contraction musculaire initiale, un bloc de transmission et une paralysie musculaire ; elles constituent la sous-classe des curares acétylcholinomimétiques (voir chapitre 4.7.).

6.1.2. Acétylcholinomimétiques indirects

Acétylcholinomimétiques indirects : substances qui augmentent la quantité d'acétylcholine au niveau de la synapse.

En pratique, seules les substances qui s'opposent à la dégradation du médiateur présentent un intérêt. Ce sont les inhibiteurs des cholinestérases ou anticholinestérasiques (voir chapitre 4.8).

6.2. Antagonistes ou acétylcholinolytiques

Substances qui entravent le fonctionnement de la synapse cholinergique.

6.2.1. Acétylcholinolytiques directs ou anticholinergiques

Anticholinergiques : substances douées d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs cholinergiques.

Ce sont des antagonistes de compétition.

6.2.1.1. Anticholinergiques muscariniques

Antagonistes de compétition de l'acétylcholine pour les récepteurs muscariniques.

Ils bloquent les récepteurs périphériques du parasymphatique ; ce sont donc les parasymphatholytiques (voir chapitre 4.9.).

6.2.1.2. Anticholinergiques nicotiques ganglionnaires ou ganglioplégiques

Antagonistes de compétition de l'acétylcholine pour les récepteurs nicotiques ganglionnaires. Ils empêchent la transmission de l'influx nerveux entre les fibres pré et post ganglionnaires et entraînent une dénervation végétative des organes (voir chapitre 4.xx).

6.2.1.3. Anticholinergiques nicotiques musculaires ou curares

Antagonistes de compétition de l'acétylcholine pour les récepteurs nicotiques musculaires.

Ils entraînent une paralysie musculaire ; ce sont les curares acétylcholinocompétitifs (voir chapitre 4.7.).

6.2.1.4. Anticholinergiques centraux

Antagonistes de compétition de l'acétylcholine pour les récepteurs centraux.

C'est une catégorie hétérogène du fait de la multiplicité de ceux-ci, en particulier :

- antagonistes muscariniques centraux qui font partie des antiparkinsoniens. En bloquant le système cholinergique striato-nigré, les anticholinergiques centraux contribuent à corriger le déséquilibre entre les systèmes dopaminergiques et cholinergiques, caractéristique de la maladie de Parkinson (voir chapitre 3.4. et 4.11.)

| | |
|----------------------|---------------------|
| Bipéridine | AKINETON® |
| Trihexylphényldiylde | ARTANE®, PARKITANE® |
| Trapotémine | LEPCUR® |

- psychodysléptiques entraînant des hallucinations et des troubles de la personnalité.

6.2.2. Acétylcholinolytiques indirects

Acétylcholinolytiques indirects : substances qui diminuent la quantité d'acétylcholine mise à la disposition de la synapse.

1^{er} type : blocage du captage de la choline
Hémicholinium, réactif pharmacologique.

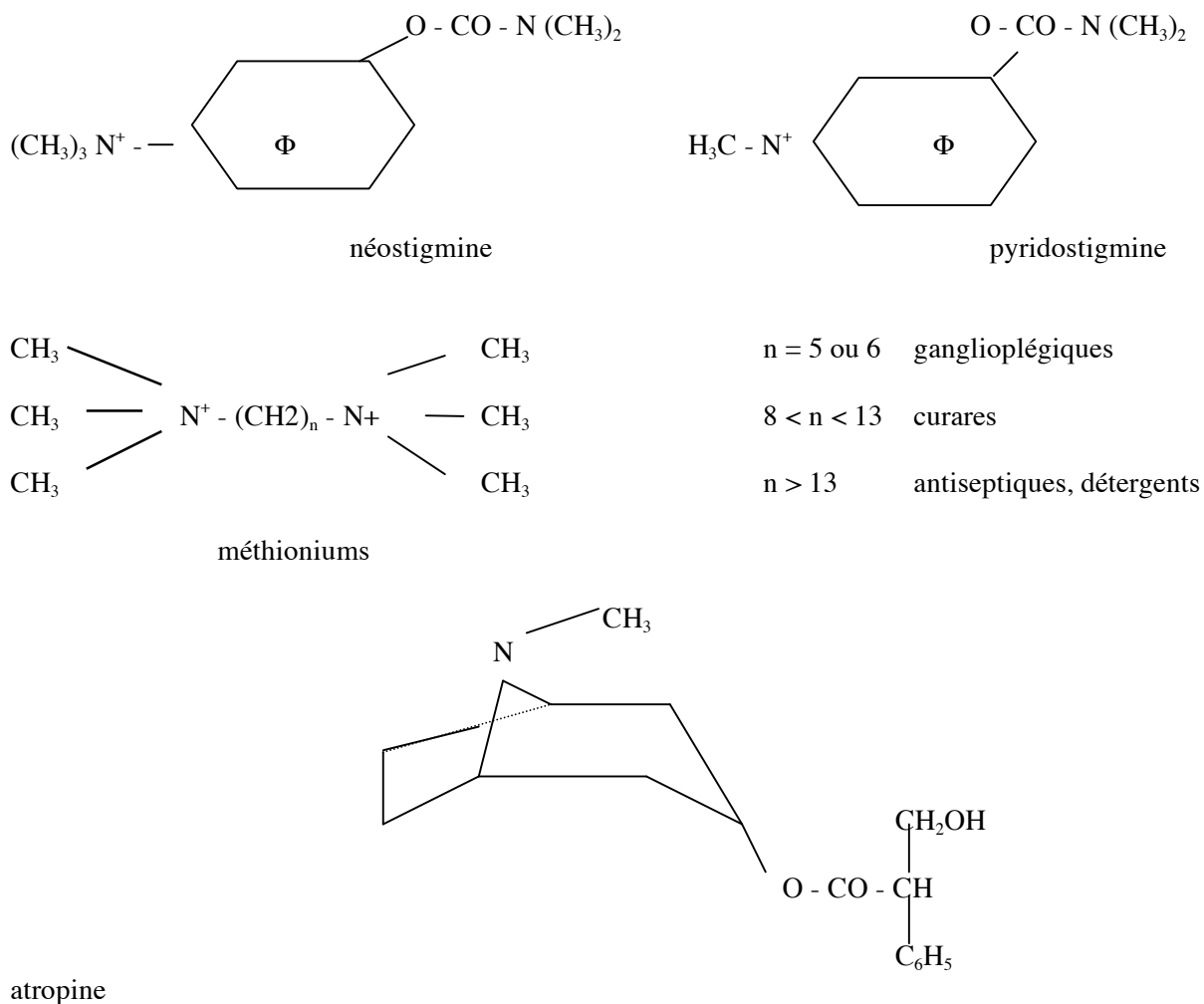


figure 3.3.-7 : structures chimiques de quelques substances du domaine cholinergique.

Voir aussi :

| | |
|-----------------------|--|
| Chapitre 4.4. | Acétylcholine |
| Chapitre 4.5. | Parasympathomimétiques directs |
| Chapitre 4.6 | Pharmacologie du ganglion végétatif |
| Chapitre 4.7. | Curares |
| Chapitre 4.8. | Inhibiteurs des cholinestérases |
| Chapitre 4.9. | Parasympatholytiques |
| Chapitre 4.11. | Antiparkinsoniens |

CHAPITRE 3.4.**DOMAINE DOPAMINERGIQUE****1. MEDiateUR**

Le médiateur du domaine dopaminergique est la dopamine.

La dopamine est l'une des catécholamines (voir chapitre 3.2.).

2. DOMAINE DOPAMINERGIQUE

Le domaine dopaminergique est constitué par l'ensemble des neurones dont le médiateur chimique est la dopamine.

Il comprend :

- au niveau du système nerveux central :
 - des neurones situés dans la substance noire (noyau A9, *locus niger*), dont les axones forment le faisceau nigro-strié qui emprunte le trajet du faisceau médian du télencéphale, et qui font synapse dans le striatum (noyau caudé et putamen)
 - des neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale (noyau A10), dont les axones forment le faisceau méso- limbique et méso-cortical, et qui font synapse dans le système limbique (amygdale, bulbe olfactif, *nucleus acumbens*) et le néocortex frontal
 - des neurones situés dans l'hypothalamus, dont les axones forment le faisceau tubero-infundibulaire, et qui font synapse dans l'éminence médiane et l'hypophyse
 - en dehors de ces trois principales localisations, il existe de nombreux neurones dopaminergiques centraux, souvent des interneurones courts, en particulier dans le bulbe olfactif, la rétine et le centre du vomissement (chemo-trigger zone, CTZ)
- au niveau du système nerveux autonome périphérique :
 - des neurones intercalaires dans les ganglions végétatifs, entre les fibres pré- et postganglionnaires (cf. chapitre 3.3.)
 - des fibres postganglionnaires au niveau des vaisseaux, surtout rénaux (système NANC).

3. SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

3.1. Synthèse et stockage

La dopamine se forme au cours de la synthèse des catécholamines qui, dans les neurones dépourvus de dopamine-hydroxylase, s'arrête à ce stade (cf. chapitre 3.2.).

La dopamine peut aussi être captée par les terminaisons nerveuses grâce au transport actif des catécholamines.

La dopamine est stockée dans les vésicules synaptiques et la dopamine libre est détruite dans le cytoplasme par les MAO (figure 3.4.-1).

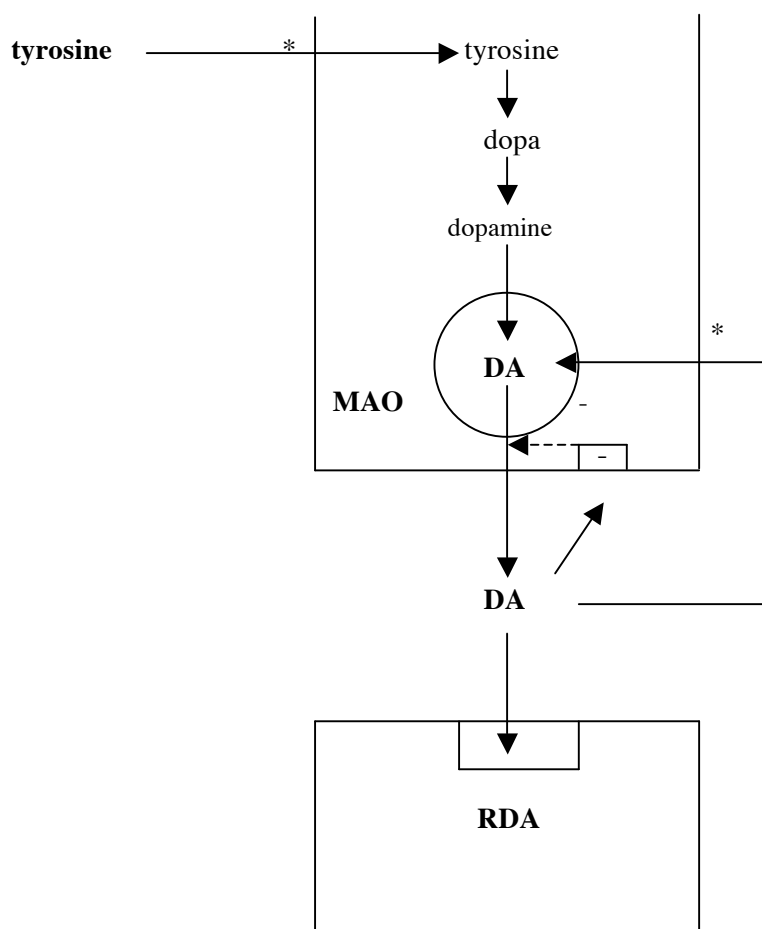


figure 3.4.-1 : la synapse dopaminergique - DA dopamine, MAO mono-amino-oxydase, RDA récepteur dopaminergique postsynaptique, - récepteur dopaminergique inhibiteur présynaptique, * transport actif.

3.2. Fonctionnement

Le potentiel d'action présynaptique libère la dopamine. Celle-ci traverse la fente synaptique et se fixe sur les récepteurs dopaminergiques portés par la membrane postsynaptique. Elle possède une affinité et une efficacité pour ceux-ci et entraîne leur stimulation.

De plus, la dopamine possède des autorécepteurs présynaptiques, dont la stimulation freine sa propre libération (rétrocontrôle).

La dopamine disparaît essentiellement par recaptage présynaptique.

3.3. Catabolisme

La dopamine est catabolisée par les MAO et par la COMT (figure 3.4.-2). L'action des deux enzymes conduit à la formation d'acide homovanilique dosable dans les urines.

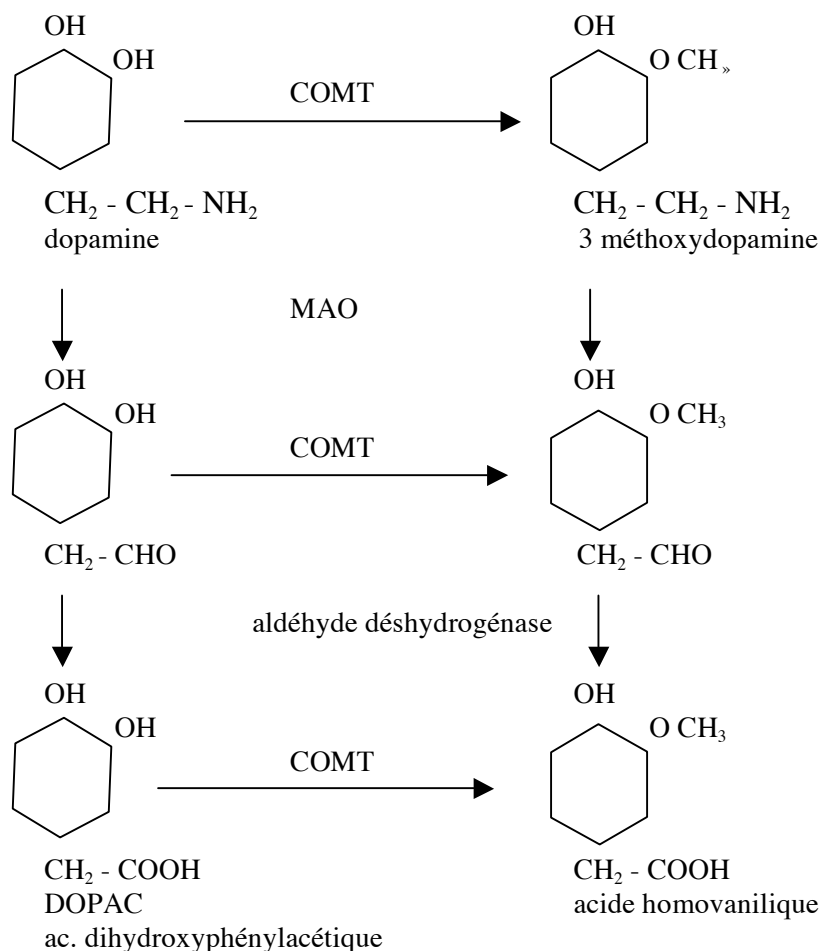


figure 3.4.-2 : catabolisme de la dopamine.

4. RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

On distingue cinq types de récepteurs dopaminergiques regroupés en deux familles :

- la famille D1 (récepteurs D1 et D5)
- la famille D2 (récepteurs D2, D3 et D4).

Le clonage a fait apparaître de multiples sous-types, notamment du récepteur D4.

| Type | D1 | D5 | D2 | D3 | D4 |
|----------------------|--|--------------------|--|------------------|------------------|
| Couplage | type 2 : protéine G second messenger : AMP cyclique | | | | |
| Mécanismes | activateurs, AMP _C ↑ postsynaptiques | | inhibiteurs, AMP _C ↓ présynaptiques postsynaptiques | | |
| Localisations | cortex striatum système limbique rétine | vaisseaux coeur | système limbique hypophyse CTZ intestin | système limbique | système limbique |

figure 3.4.-3 : récepteurs dopaminergiques.

Tous les récepteurs dopaminergiques appartiennent au type 2 et le second messenger est l'AMP cyclique.

Pour les récepteurs D1 et D5, la protéine G est excitatrice et la localisation est post synaptique.

Pour les récepteurs D2, D3 et D4, la protéine G est inhibitrice et la localisation est pré ou post synaptique.

Les récepteurs D1 sont situés au niveau du SNC, principalement du cortex, du striatum et du système limbique.

Les récepteurs D5, au contraire, sont périphériques, notamment au niveau du cœur et des vaisseaux rénaux.

Les récepteurs D2, D3 et D5 sont surtout situés au niveau du système limbique du SNC.

Les récepteurs D2 sont de plus situés au niveau de l'hypophyse et de la CTZ (*chemo trigger zone* qui commande le centre de vomissement).

5. EFFETS DOPAMINERGIQUES

5.1. Effets centraux

5.1.1. Système moteur extra pyramidal

La substance noire et le faisceau nigro-strié participent à la régulation du tonus musculaire strié et à la coordination des mouvements. Les corps cellulaires sont situés dans le striatum et leurs récepteurs dans le striatum. Ils sont de type D1. Leur stimulation provoque des stéréotypies caractéristiques chez l'animal et des dyskinésies chez l'homme.

Il existe, au sein des noyaux contrôlant le système extrapyramidal, un équilibre entre trois types de neurones dopaminergique, cholinergique et gaba-ergique (figure 3.4.-4). Dans le

striatum la dopamine freine le fonctionnement d'un interneurone cholinergique. Celui-ci est au contraire excitateur pour un neurone gaba-ergique dont le corps cellulaire est dans le striatum et les terminaisons axonales dans la substance noire (faisceau striato-nigré).

Le système grâce à une boucle via le thalamus et le cortex régule les motoneurones :

- dans les syndromes parkinsoniens, il existe une perte de neurones dopaminergiques, d'où une rupture de l'équilibre en faveur du système cholinergique (tremblements, rigidité, akinésie)
- dans la chorée de HUNTINGTON, il y a un déficit du système gaba-ergique, d'où une rupture de l'équilibre en faveur du système dopaminergique (mouvements anormaux).

5.1.2. Système limbique

Le système limbique joue un rôle important dans la régulation du comportement. La stimulation des récepteurs dopaminergiques du faisceau méso-limbique entraîne une hyperactivité.

La théorie biochimique (schématique) de la schizophrénie suppose que celle-ci s'accompagnerait (serait due à) d'une hyperactivité dopaminergique. Beaucoup d'attention est portée en particulier, aux récepteurs D4 limbiques et à leur polymorphisme génétique.

5.1.3. Système de récompense

La stimulation du faisceau méso-limbique provoquerait un état de satisfaction mentale. De fait, tous les produits entraînant une dépendance psychique ont en commun d'augmenter la quantité de dopamine disponible dans le *nucleus acumbens* et d'y stimuler les récepteurs D2 et D3. Ce serait là le trait physiopathologique commun aux pharmacodépendances.

5.1.4. CTZ

La stimulation des récepteurs D2 de la CTZ est suivie de nausées et de vomissements (cet effet est anatomiquement central et pharmacologiquement périphérique par suite de l'absence à ce niveau de la barrière hémato-méningée).

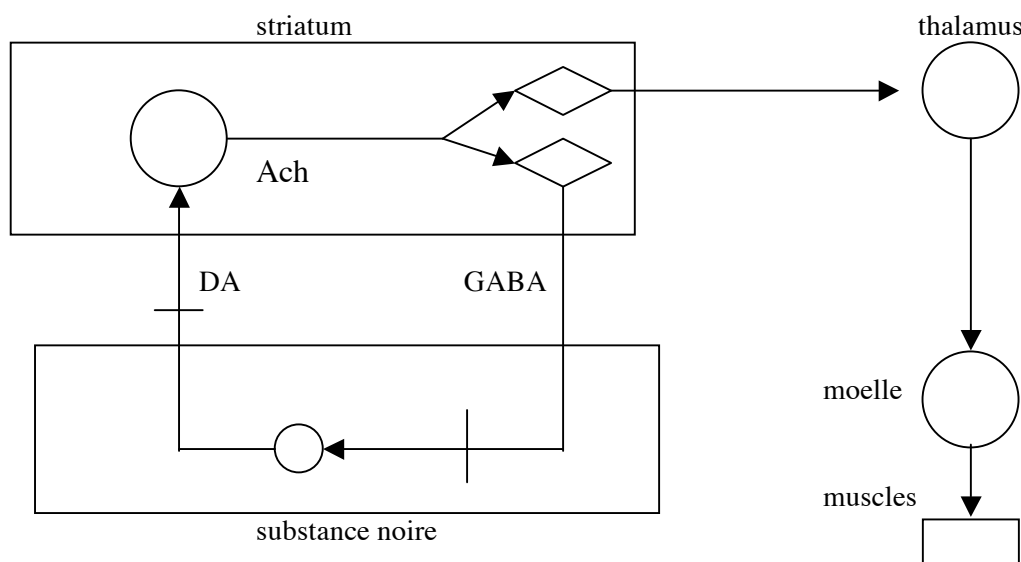


figure 34-4 :système extrapyramidal : DA neurone dopaminergique, Ach neurone cholinergique, GABA neurone gaba-ergique, \oplus \rightarrow neurone inhibiteur.

5.1.5. Hypophyse

Les récepteurs hypophysaires D2 du faisceau hypothalamo-hypophysaire participent à la régulation des sécrétions ante-hypophysaires.

Leur stimulation entraîne :

- l'inhibition de la sécrétion de prolactine et l'arrêt de la lactation
- la sécrétion d'hormone de croissance (sauf en cas d'acromégalie).

Le blocage des récepteurs entraîne les effets inverses.

5.2. Effets ganglionnaires

Les neurones intercalaires dopaminergiques participent à la modulation du passage de l'influx nerveux au niveau du ganglion végétatif (voir chapitre 4.6.).

5.3. Effets périphériques

Vaisseaux (récepteurs D5) : vasodilatation (rénale essentiellement).

Coeur (récepteurs D5) : renforcement des contractions (effet inotrope positif).

Intestin : diminution du péristaltisme par inhibition présynaptique du parasympathique et de la libération de motiline.

6. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS DU DOMAINE DOPAMINERGIQUE

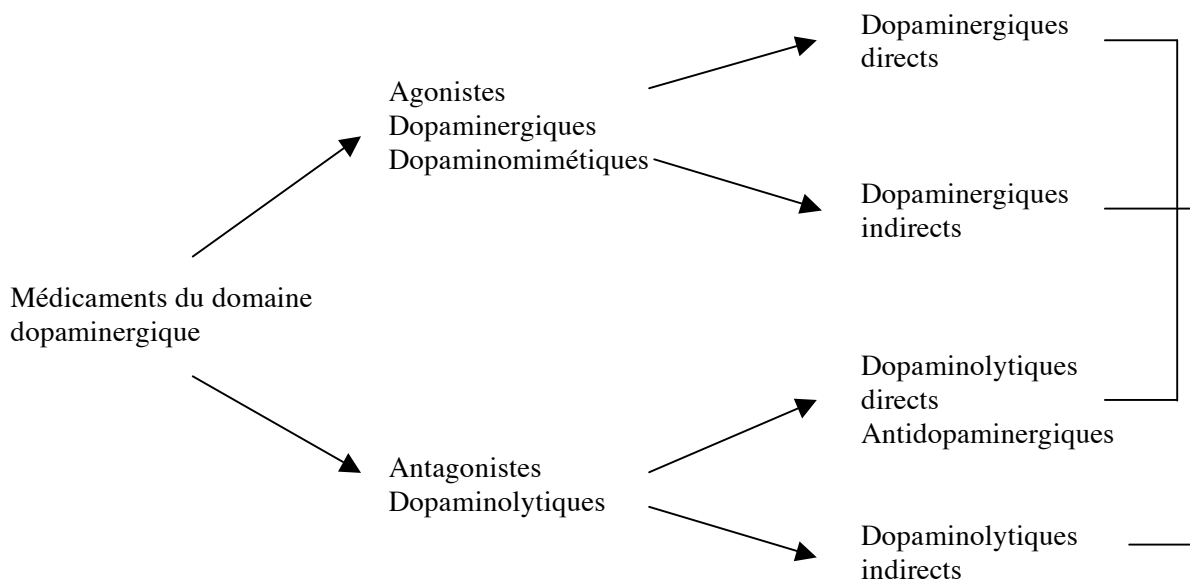


figure 3.4-5 : classification des médicaments du domaine dopaminergique.

6.1. Agonistes ou dopaminomimétiques ou dopaminergiques

Substances susceptibles d'entraîner la stimulation des récepteurs de la dopamine.

6.1.1. Dopaminergiques directs

Dopaminergiques directs : substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs dopaminergiques.

| | D1 (D1 + D5) | D2 (D2 + D3 + D4) |
|-----------------------------|--------------|-------------------|
| Agonistes Directs | | |
| dopamine | ++ | +++ |
| apomorphine | + | +++ |
| bromocriptine | + | +++ |
| Antagonistes Directs | | |
| phénothiazines | + | +++ |
| butyrophénones | + | +++ (D2) |
| benzamides | 0 | +++ |
| clozapine | ++ | +++ (D4) |

figure 3.4-6 : profil pharmacologique des dopaminergiques directs et des antidopaminergiques.

- type : dopamine (voir chapitre 4.10) : par définition, la dopamine stimule tous les récepteurs dopaminergiques, mais chez l'homme, comme elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée, elle n'a d'effets que périphériques.

Remarque : les récepteurs dopaminergiques faisant preuve d'une grande spécificité, la noradrénaline, l'adrénaline et leurs dérivés sont dépourvus d'effets dopaminergiques

- l'apomorphine est un agoniste peu spécifique. Cependant, son action se manifeste préférentiellement sur la CTZ.

L'apomorphine est (rarement) utilisée comme émétique. Elle présente des propriétés antiparkinsoniennes expérimentales et aggrave les syndromes schizophréniques. Elle facilite l'érection

- les dopaminergiques à action centrale prédominante : les effets intéressants sont la stimulation des récepteurs hypophysaires et du striatum. Mais, la mise en jeu des autres types de récepteurs explique la possibilité d'effets secondaires.

Ils sont utilisés :

- après l'accouchement, pour inhiber la montée laiteuse
- comme antiparkinsoniens de deuxième intention

Les effets indésirables sont centraux : nausées et vomissements, voire potentiellement dyskinésies, hallucinations et délire.

| | |
|---------------|----------------------|
| bromocriptine | BROMOKIN®, PARLODEL® |
| lisuride | DOPERGINE® |
| pergolide | CELANCE® |
| pramipexole | SIFROL® |
| ropinirole | REQUIP® |

- le piribédil (TRIVASTAL®) est sélectionné pour ses effets D5
Il est utilisé comme vasodilatateur ; il a aussi des effets centraux

- le fénoldopam est un dopaminergique D1 qui pourrait avoir un intérêt dans l'insuffisance cardiaque.

6.1.2. Dopaminergiques indirects

Dopaminergiques indirects : substances qui augmentent la quantité de médiateur mise à la disposition de la synapse dopaminergique.

1^{er} type : augmentation de la libération de dopamine

- amantadine (MANTADIX®) : par son action centrale, c'est un antiparkinsonien potentiel, mais elle a surtout une action préventive dans la grippe, ce qui n'a rien à voir avec la dopamine !
- amphétamine : l'effet dopaminergique serait en rapport avec les stéréotypies chez l'animal et la survenue de psychoses induites chez l'homme.

2^{ème} type : inhibition du recaptage

Les effets des antidépresseurs tricycliques ne sont pas spécifiques. L'effet dopaminergique s'exerce au niveau mésolimbique et serait surtout en rapport avec l'effet sur la vigilance. Le dérivé le plus dopaminergique serait l'amineptine (SURVECTOR®).

3^{ème} type : inhibition du catabolisme

Les IMAO-B sont, bien que non spécifiques, préférentiellement inhibiteurs du métabolisme de la dopamine. On utilise comme antiparkinsonien la sélégiline (DEPRENYL®, OTRASEL®). Elle protège la dopa et pourrait prolonger la durée de son action.

Les inhibiteurs de la cathécol-O-méthyl-transférase (ICOMT®), permettraient de stabiliser les taux de dopa et d'éviter les fluctuations chez les malades parkinsoniens évolués (entacapone COMTAN®, tolcapone TASMAR®).

4^{ème} type : augmentation de la synthèse

La l-DOPA, franchit les barrières intestinale et hémato-méningée ; elle est transformée dans l'organisme en dopamine.

On peut ainsi suppléer au déficit en médiateur caractéristique de la maladie de Parkinson. C'est l'antiparkinsonien de premier choix. Mais les effets indésirables sont dus à la formation de dopamine périphérique. On associe donc la l-dopa à un inhibiteur de la dopadécarboxylase ne franchissant pas la barrière hémato-méningée (carbidopa).

6.2. Antagonistes ou dopaminolytiques

Dopaminolytiques : substances susceptibles de diminuer ou de supprimer la stimulation des récepteurs dopaminergiques.

6.2.1. Antagonistes directs ou antidopaminergiques

Antidopaminergiques : substances pourvues d'affinité mais non d'efficacité qui bloquent les récepteurs dopaminergiques ; ce sont des antagonistes de compétition.

Les antidopaminergiques importants sont des antagonistes des récepteurs D2 et D4. Ce sont cependant des substances relativement peu spécifiques et elles peuvent également bloquer d'autres types de récepteurs (H1, α adrénergiques, etc.).

6.2.1.1. Neuroleptiques

Substances qui diminuent le niveau de l'humeur (thymoleptiques).

Ce sont les médicaments de la schizophrénie.

6.2.1.2. Anti-émétiques et régulateurs de la motricité digestive

Cette classe de dopaminolytiques bloquent les récepteurs dopaminergiques D2 de la CTZ et de l'intestin. Ce sont des effets périphériques ; les effets indésirables, eux, sont centraux (dyskinésies, syndromes extrapyramidaux).

La famille des phénothiazines est anti-émétique, mais possède bien d'autres propriétés qui sont ici autant d'inconvénients (sédation, hypotension, syndrome parkinsonien).

On utilise plus particulièrement dans cette indication la métopimazine (VOGALENE®).

La famille des butyrophénones a des propriétés dopaminolytiques d'une part anti-émétiques au niveau de la CTZ, d'autre part prokinétiques au niveau de l'estomac et de l'intestin (elles contractent le sphincter oesophagien, vident l'estomac et augmentent la motilité intestinale).

Le métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKINYL®) franchit la barrière hémato-méningée ; il est susceptible de provoquer dyskinésies, torticolis spasmodiques, crises oculogyres (surtout chez l'enfant) et augmente la sécrétion de prolactine.

La dompéridone (MOTILIUM®, PERIDYS®, MOTYLIO®) ne franchit pas la barrière hémato-méningée et n'a pas ces inconvénients.

Les dopaminolytiques même utilisés à faibles doses comme sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques, anti-émétiques antivertigineux, ou correcteurs de la motilité digestive, sont susceptibles d'entraîner des syndromes extrapyramidaux, en particulier chez l'enfant.

Les conséquences sur le développement de l'enfant de l'utilisation fréquente pour les mêmes raisons de dopaminolytiques, ne sont pas connues.

6.2.2. Antagonistes indirects ou dopaminolytiques indirects

Substances qui diminuent la quantité de médiateur mise à la disposition de la synapse dopaminergique.

- 1^{er} type, blocage de la synthèse : α -méthyl-tyramine, réactif pharmacologique
- 2^{ème} type, blocage de la libération : tétradotoxine, poison des poissons-lune
- 3^{ème} type, blocage de la recapture : réserpine, antihypertenseur et neuroleptique obsolète
- 4^{ème} type, faux médiateur passif : α -méthyl-dopamine.

Voir aussi : **Chapitre 4.10. Dopamine**
 Chapitre 4.11. Antiparkinsoniens

CHAPITRE 3.5.**DOMAINE SEROTONINERGIQUE OU
TRYPTAMINERGIQUE****1. MESSAGER**

Le neuromédiateur du domaine sérotoninergique est la sérotonine ou 5 hydroxytryptamine (5-hydroxy-indol-éthyl-amine) ou 5HT.

La sérotonine est à la fois un médiateur et une hormone locale.

C'est une mono-amine dont les sels sont hydrosolubles. Elle est largement répandue dans la nature (bananes, noix, avocats, cacao, venins de serpent, etc.).

2. DOMAINE SEROTONINERGIQUE OU TRYPTAMINERGIQUE

Le domaine sérotoninergique (ou tryptaminergique) est constitué de l'ensemble des cellules susceptibles de libérer de la sérotonine.

2.1. Sérotonine neuromédiateur

Les corps des neurones dont le neuromédiateur est la sérotonine, sont situés dans le système nerveux central :

- au niveau du mésencéphale (raphé dorsal et médian) ; leurs axones forment :
 - le faisceau médian du télencéphale, ascendant, dont les terminaisons se font dans le cortex, le système limbique et l'hippocampe, l'hypothalamus
 - le faisceau bulbo-spinal, descendant
- au niveau de l'épiphyse.

2.2. Sérotonine hormone locale

- la majeure partie de la sérotonine (90 %) est contenue dans les cellules entéro-chromaffines. Ces cellules isolées, caractérisées par leurs affinités tinctoriales, sont situées dans la paroi intestinale et pour un petit nombre, dans d'autres tissus (voies biliaires, îlots pancréatiques, thyroïde)

- les plaquettes sont également riches en sérotonine.

3. TRANSMISSION SÉROTONINERGIQUE DE L'INFORMATION

3.1. Synapse sérotoninergique

3.1.1. Biosynthèse

La sérotonine est formée à partir du tryptophane (figure 3.5.-1), acide-aminé essentiel capté par les neurones sérotoninergiques, par oxydation en 5 hydroxy-tryptophane (étape limitante). Celui-ci est décarboxylé en sérotonine par la dopadécarboxylase (qu'il vaudrait donc mieux appeler amino-acide décarboxylase !).

3.1.2. Fonctionnement

La sérotonine est stockée au niveau des terminaisons axonales dans des vésicules synaptiques grâce à un transport actif (figure 3.5.-2). La sérotonine libre est détruite dans le cytoplasme par les mono-amino-oxydases, MAO.

Elle est libérée par l'influx nerveux ainsi que des peptides (somatostatine, substance P, VIP vaso-intestinal peptide) stockées avec elle (comédiateurs) et agit sur ses récepteurs portés par les membranes post et présynaptiques.

Son action prend fin essentiellement par recaptage actif présynaptique et, accessoirement, par diffusion.

3.1.3. Catabolisme

La sérotonine est transformée en 5 hydroxy-indol-acétaldéhyde par désamination oxydative grâce aux mono-amino-oxydases, puis en acide 5 hydroxy-acétique, dont le dosage urinaire permet d'explorer la production de sérotonine.

Dans l'épiphyse, la sérotonine est le précurseur de la mélatonine.

3.2. Autacoïde

La sérotonine se forme de même façon dans les cellules entérochromaffines. La sérotonine intestinale est libérée localement par la cholécystokinine.

Les plaquettes captent activement la sérotonine circulante (« éponges à sérotonine ») et la libèrent lors de leur agrégation.

Dans tous les cas, elle est détruite par les MAO.

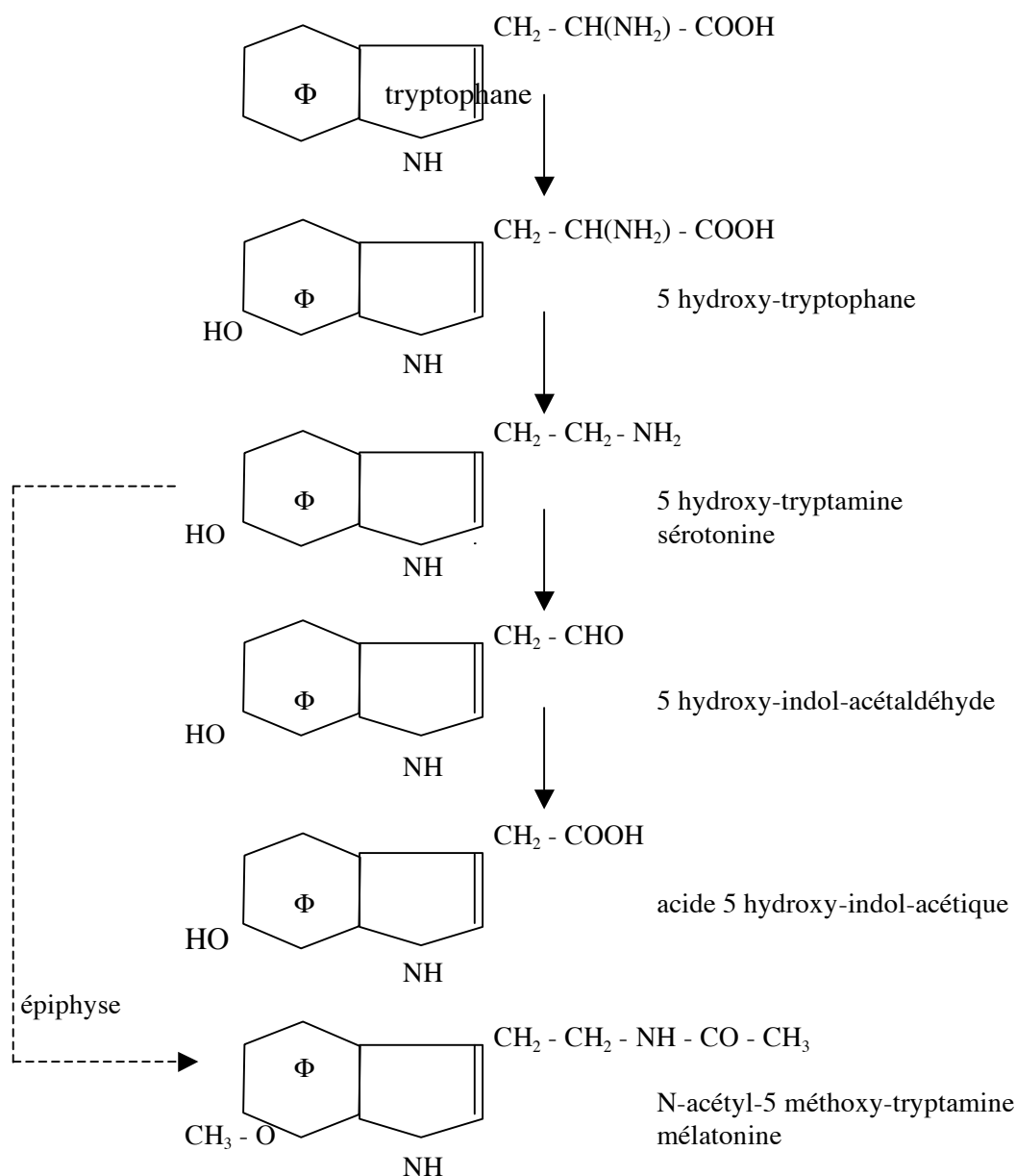


figure 3.5-1 : biosynthèse et catabolisme de la sérotonine.

4. RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES

Les récepteurs sérotoninergiques forment un ensemble complexe. « La classification actuelle fut établie après un long conclave des aficionados de la sérotonine et proclamée avec beaucoup de cérémonies et émissions de fumée blanche, en 1992 » (RANG et DALE). C'est dire !

On identifie à l'heure actuelle 7 classes principales de récepteurs de la sérotonine numérotées de 5HT1 À 5HT7 ; les types 1, 2 et 5 sont subdivisés en sous-types (une quinzaine). Les quatre premières classes et leurs sous-types sont les seules dont la localisation tissulaire est connue et les caractéristiques fonctionnelles bien définies.

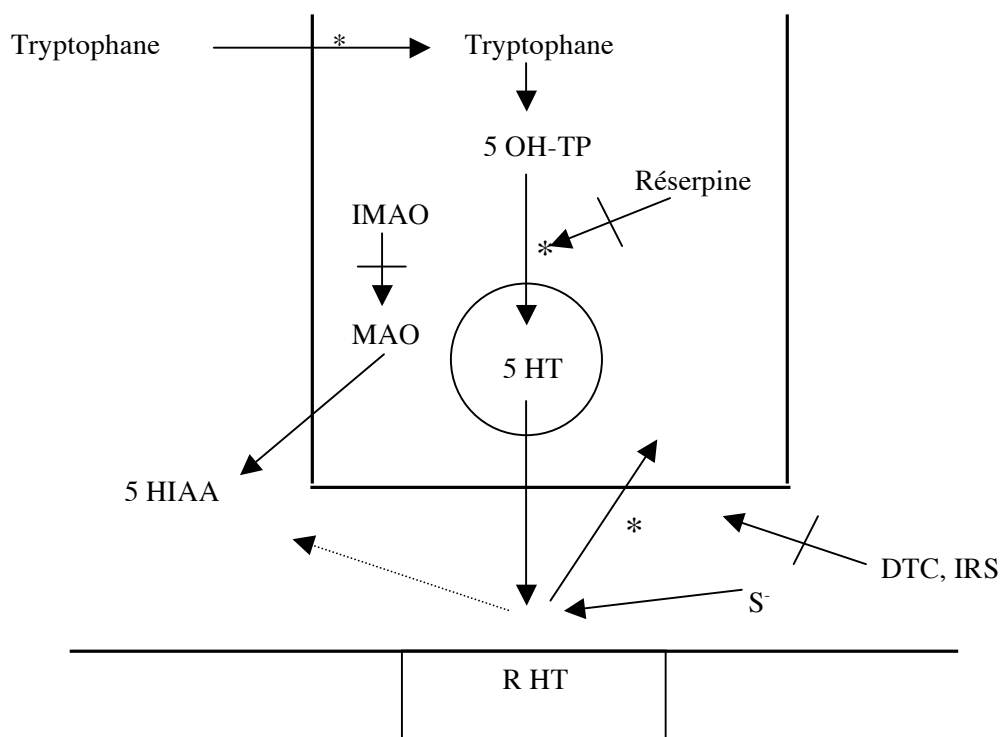


figure 3.5-2 : synapse sérotoninergique - 5 OH-TP 5 hydroxytryptophane, 5 HT sérotonine, R HT récepteurs sérotoninergiques, MAO mono-amino-oxydase, 5 HIAA acide 5 hydroxy-indol-acétique, S⁻ sérotoninolytiques, DTC dérivés tricycliques antidépresseurs, IRS inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, * transport actif.

Les récepteurs 5HT1 sont tous de type 2, sont inhibiteurs et ont l'AMP cyclique comme second messager dont ils diminuent la formation. Ils sont essentiellement situés dans le système nerveux central et sont présynaptiques. Ils diminuent donc la neuromodulation présynaptique et augmentent la libération du médiateur. Selon leurs localisations, ils interviennent dans des fonctions cérébrales différentes : sommeil, satiété, thermorégulation, humeur (5HT1A), comportement (5HT1B), vasoconstriction cérébrale (5HT1D).

Il n'existe pas de récepteurs 5HT1C (du fait d'une erreur de classification, ce sont en réalité les récepteurs 5HT2C).

Les récepteurs 5HT2 sont tous de type 2 et stimulent la phospholipase C (le second messager est l'IP3 et le diacétylglycérol). Les localisations des sous-types A et B sont principalement périphériques au niveau des muscles lisses viscéraux et vasculaires et au niveau des plaquettes. Le système nerveux central possède des récepteurs 5HT2 de sous-types A et C (plexus choroïdes).

Les récepteurs 5HT3 sont de type 1 (liés à un canal ionique). Ils sont postsynaptiques et excitateurs. Dans le système nerveux central, ils sont situés au niveau du centre du vomissement. A la périphérie, ils sont situés au niveau des extrémités libres des fibres sensibles de la douleur.

Les récepteurs 5HT4 sont de type 2 ; ils stimulent l'adénylcyclase. Ils sont postsynaptiques et excitateurs. Il en existe au niveau de l'hippocampe, mais ils sont surtout périphériques au niveau du cœur, de la vessie et surtout de l'appareil digestif où ils stimulent le péristaltisme intestinal.

| | | | |
|----------------------|---|---|----------------------------|
| Types | 1 | | |
| Sous-types | A | B | D |
| Couplage | type 2 inhibition de l'adénylcyclase | | |
| Mode d'action | inhibition présynaptique | | |
| Localisations | SNC, notamment raphé et hippocampe | SNC, notamment ganglions de la base vaisseaux cérébraux | |
| Effets | humeur sommeil satiété cycle thermique | comportement | vasoconstriction cérébrale |
| Indications | anxiété | | migraine |
| Agonistes | bupirone | ergotamine | ergotamine triptans |
| Antagonistes | | | |

| | | | |
|-------------------------|---|-------------------------|------------------|
| Types | 2 | | |
| Sous-types | A | B | C |
| Couplage | type 2 stimulation de la phospholipase C | | |
| Mode d'action | stimulation postsynaptique | | |
| Localisations | plaquettes muscles lisses cortex | estomac | plexus choroïdes |
| Effets | agrégation plaquettaire contraction muscle lisse vasoconstriction/ /vasodilatation comportement | contractions gastriques | sécrétion LCR |
| Physiopathologie | thromboses asthme hallucinations | | |
| Agonistes | LSD | | |
| Antagonistes | kétansérine cyproheptamine pizotifen méthysergide | | méthysergide |

| Types Sous-types | 3 | 4 |
|---------------------|---|--|
| Couplage | type 1 | type 2 stimulation de l'adénylcyclase |
| Mode d'action | stimulation postsynaptique | |
| Localisations | SNC centre du vomissement terminaisons nerveuses libres | hippocampe tube digestif (muscle lisse et glandes) |
| Effets | | péristaltisme intestinal nociception |
| Physiopathologie | vomissements douleurs | |
| Agonistes | | cisapride métoclopramide |
| Antagonistes | sétrons | |

figure 3.5-3 : récepteurs sérotoninergiques.

5. EFFETS, ROLES PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

5.1. Effets et rôles physiologiques

5.1.1. Muscles lisses viscéraux

- estomac (5HT2B et 5HT4) et intestin (5HT2A et 5HT4)
la libération de sérotonine se fait à partir des cellules entérochromaffines, partie par stimulus mécanique, partie par le pneumogastrique. La sérotonine stimule le péristaltisme directement par action sur le muscle lisse (5HT2) et indirectement par action sur les neurones entériques (5HT4)
- estomac
la contraction des muscles lisses s'accompagne d'une augmentation des sécrétions ainsi que de la stimulation des fibres sensibles (5HT3), ce qui peut entraîner nausées et vomissements
- bronches et utérus (5HT-2A)
la contraction est peu marquée chez l'homme.

5.1.2. Vaisseaux

Les effets sont complexes dépendant de leur nature et de leur état préalable (figure 3.5.-4).

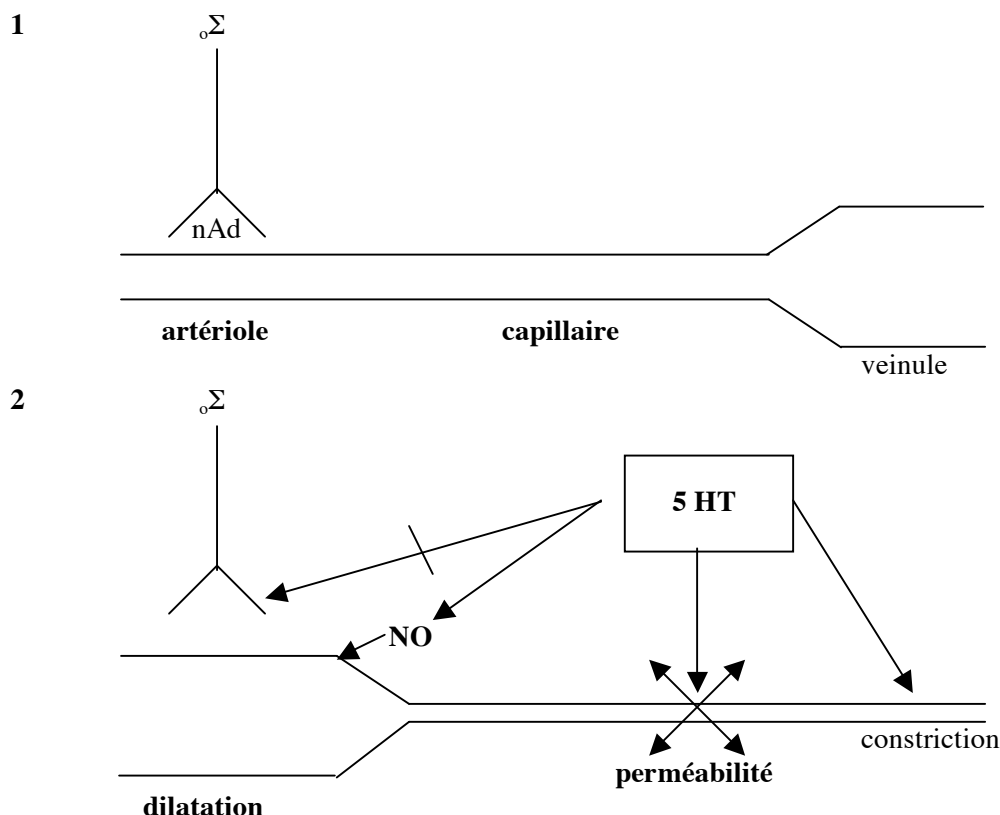


figure 3.5-4 : actions vasculaires de la sérotonine - 5HT sérotonine, NO oxyde nitrique, NAd noradrénaline, $\circ\Sigma$ orthosympathique, 1 état physiologique, 2 effets de la sérotonine.

- artères et veines, contraction par action directe (5HT-2A)
- artérols, dilatation (5HT-1), par libération de NO et blocage des terminaisons orthosympathiques
- capillaires, augmentation de la perméabilité par action sur l'endothélium
- veinules, contraction (5HT-2A).

La libération de sérotonine jouerait un rôle dans la régulation des circulations locales.

5.1.3. Plaquettes

La sérotonine entraîne l'agrégation des plaquettes (5HT_{2A}), qui à son tour en libère et joue un rôle dans l'hémostase.

5.1.4. Système nerveux périphérique

La sérotonine stimule les terminaisons nociceptives (5HT₃) et joue un rôle dans la genèse de la douleur, notamment en cas d'inflammation.

Elle diminue la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons adrénergiques périphériques (neuromodulation).

5.1.5. Système nerveux central

Les effets de la sérotonine sont importants et complexes. Elle est, selon les cas, inhibitrice ou excitatrice au niveau postsynaptique, ou encore inhibitrice présynaptique. Elle intervient notamment dans :

- le comportement alimentaire et la satiété (5HT-1A)

- la régulation de l'humeur et des émotions
- le cycle veille/sommeil ; la sérotonine et la mélatonine épiphysaire sont liées à l'apparition du sommeil et leur taux évoluent cycliquement
- la régulation cyclique de la température interne
- au niveau du centre du vomissement (CTZ), qu'elle stimule (5HT-3)
- le contrôle des voies ascendantes de la sensibilité, notamment nociceptives et rétiniennes, où elle a un effet freinateur.

5.2. Rôles physiopathologiques

5.2.1. Hallucinations

Les hallucinations proviendraient de la perte d'une inhibition corticale. Le neurone inhibiteur serait sérotoninergique. Il pourrait lui-même être inhibé par des agonistes sérotoninergiques 5HT-2, type LSD.

5.2.2. Dépressions psychiques

Dans la théorie mono-aminique des troubles psychiques, sûrement simpliste mais opérationnelle, la dépression serait due (ou s'accompagnerait) d'un hypofonctionnement du système sérotoninergique.

5.2.3. Vomissements

La stimulation des récepteurs sérotoninergiques du centre du vomissement par voie nerveuse ou par des substances circulantes, entraîne des vomissements incoercibles d'origine centrale.

5.2.4. Migraines

La migraine a donné lieu à de multiples hypothèses physiopathologiques. Selon la plus couramment admise à l'heure actuelle, les migraineux présenteraient au niveau de leur tronc cérébral une zone de sensibilité particulière à différents facteurs déclenchants (aliments, stress, hormones, etc.). Par suite de la mise en jeu de cette zone les neurones sérotoninergiques seraient hyperactifs, ce qui s'accompagnerait, en particulier, d'une libération de sérotonine à partir des plaquettes. La sérotonine entraînerait la stimulation des fibres nociceptives et la libération de médiateurs inflammatoires autour des vaisseaux cérébraux. A une phase initiale de vasoconstriction correspondant cliniquement à l'aura, succède une phase de vasodilatation douloureuse. Par ailleurs, la sérotonine agissant sur le centre du vomissement et sur l'intestin, est impliquée dans les troubles digestifs qui accompagnent la crise.

5.2.5. Inflammation

La sérotonine joue un rôle mal éclairci au cours des phénomènes inflammatoires.

5.2.5.1. Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est un accident pathologique paroxystique dû à une accumulation de sérotonine dans l'organisme et/ou à une stimulation excessive des récepteurs sérotoninergiques. Il se traduit par des :

- troubles psychiques : agitation, confusion, hypomanie, coma

- troubles moteurs : myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité
- troubles digestifs : diarrhée
- troubles végétatifs : hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs.

Le syndrome sérotoninergique peut être dû à :

- un syndrome vasomoteur médicament- alcool (voir chapitre 2.4.)
- un syndrome carcinoïde : il s'observe en cas de tumeur maligne de l'intestin à cellules entérochromaffines sécrétant de la sérotonine (et aussi des peptides, des kinines, des prostaglandines). Cliniquement, c'est un tableau de syndrome sérotoninergique et, à long terme, de fibrose cardiaque
- un « *Dumping syndrom* » : syndrome sérotoninergique qui s'observait chez les gastrectomisés, dû à l'irruption brutale du bol alimentaire dans l'intestin et à la libération subséquente de sérotonine.

6. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS DU DOMAINE SEROTONINERGIQUE

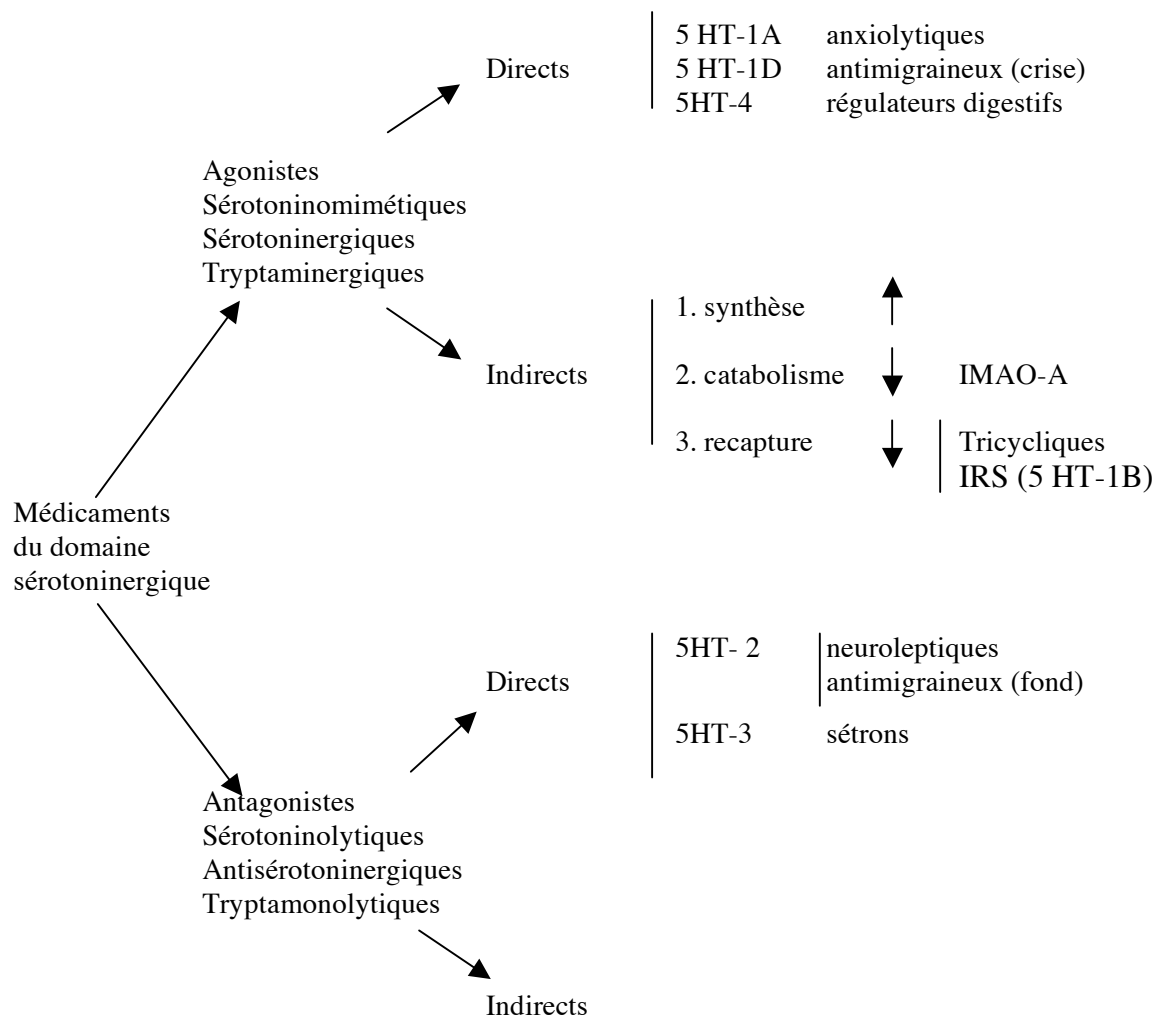


figure 3.5-5 : médicaments du système sérotoninergiques.

6.1. Agonistes ou sérotoninomimétiques ou sérotoninergiques ou tryptaminergiques

Substances capables de provoquer la stimulation des récepteurs sérotoninergiques.

6.1.1. Sérotoninergiques directs

Sérotoninergiques directs : substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs sérotoninergiques.

La sérotonine est inutilisable car elle ne franchit pas la BHM et est rapidement détruite.

- sérotoninergiques directs 5HT1A

La buspirone (BUSPAR®) est un agoniste partiel. Elle est utilisée comme anxiolytique, mais n'a pas supplanté les benzodiazépines.

- sérotoninergiques directs 5 HT1D

Ce sont des vasoconstricteurs, notamment cérébraux, mais non spécifiquement, ce qui explique leurs effets indésirables, même chez les plus sélectifs.

Ils sont indiqués comme traitement de la crise de migraine. Ils s'administrent par voie orale ou en spray nasal, ce qui évite les problèmes d'absorption qui accompagnent la migraine, voire par voie parentérale. Les effets indésirables sont dus à la vasoconstriction non élective, notamment coronarienne :

- l'ergotamine, dérivé de l'ergot de seigle, est le médicament classique, mais c'est le plus vasoconstricteur d'autant qu'elle est aussi adrénergique α ; elle est nettement utérotonique (contre-indiquée chez la femme enceinte)
- la dihydro-ergotamine (DHE) est moins constrictive et mieux tolérée
- les triptans sont les plus sélectifs et les mieux tolérés ; l'effet n'est cependant pas constant chez tous les patients ; il dépend aussi de l'intervalle entre le début de la crise et l'administration.

| | | |
|--------------|-----------|-------------------------------|
| sumatriptan | IMIGRANE® | migraines |
| | IMIJECT® | algies vasculaires de la face |
| zolmitriptan | ZOMIG® | migraines |
| naratriptan | NARAMIG® | migraines |
| almotriptan | ALMOGRAN® | migraines |
| élétriptan | RELPAX® | migraines |

Tout sérotoninergique 5HT-1D est susceptible d'avoir pour effet indésirable une vasoconstriction coronarienne génératrice d'angor ou d'infarctus.

- sérotoninergiques directs 5 HT-4

Ils provoquent la vidange gastrique et régularisent la motricité intestinale (prokinétiques).

Le métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKYNIL®) est une butyrophénone et a aussi des propriétés dopaminolytiques (dyskinésies possibles, notamment chez l'enfant).

6.1.2. Sérotoninergiques indirects

Sérotoninergiques indirects : substances capables d'augmenter la quantité de sérotonine disponible.

1^{er} type : augmentation de la synthèse cérébrale

Par administration d'un précurseur capable de franchir la barrière hémato-méningée :

- le tryptophane est interdit à la suite de survenue de syndromes myalgies-éosinophilies
- le 5 hydroxy-tryptophane

Il est proposé (PRETONINE®) sans grand succès dans les dépressions et les myoclonies.

2^{ème} type mixte 1 et 4 : libération du médiateur et inhibition du recaptage

La fenfluramine (ISOMERIDE®, PONDERAL®) provoque la satiété. C'est un produit actif, mais dangereux en administration prolongée (hypertension artérielle pulmonaire, lésions valvulaires). C'est pourquoi son utilisation est interdite.

3^{ème} type: inhibition du catabolisme

Les inhibiteurs des mono-amino-oxydases, IMAO (voir chapitre 4.2.) agissent sur les métabolismes de la sérotonine et des catécholamines, d'où leurs effets et dangers multiples.

Les IMAO-A, plus sélectifs de la sérotonine, sont indiqués dans la dépression psychique et mieux supportés que les non sélectifs.

moclobémide

MOCLAMIDE®

4^{ème} type : inhibition de la recapture (récepteurs HT-1B)

Ce sont des antidépresseurs :

- antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Ce sont les plus puissants des antidépresseurs, mais aussi les moins maniables et les plus toxiques (coeur). L'effet antidépresseur est en relation avec l'effet sérotoninergique, mais ce sont aussi des agonistes adrénergique, dopaminergique, muscarinique et histaminergique, ce qui explique nombre de leurs effets indésirables

- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Ce sont des inhibiteurs spécifiques des récepteurs du recaptage de la sérotonine.

Sans doute moins actifs dans les psychoses et névroses dépressives majeures, ce sont les médicaments des « états dépressifs » au sens courant du terme car ils sont bien tolérés (absence d'effets cardiaques). Ils peuvent cependant entraîner nausées, insomnie, agressivité et syndrome sérotoninergique (cf. annexe (3.5.) 2) en cas d'association aux IMAO. Comme tout antidépresseur, ils présentent un risque de suicide en début de traitement. Ils donnent lieu à un phénomène de mode remarquable.

6.2. Antagonistes ou sérotoninolytiques ou tryptaminolytiques ou antisérotoninergiques

Antisérotoninergiques : substances capables d'inhiber le fonctionnement du système sérotoninergique.

6.2.1. Sérotoninolytiques directs

Substances douées d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs sérotoninergiques qu'ils bloquent. Ce sont des antagonistes de compétition.

6.2.1.1. Récepteurs 5HT-2

Nombreuses substances, mais peu spécifiques :

- neuroleptiques atypiques : l'effet principal est dopaminolytique, mais dont la composante sérotoninolytique serait en rapport avec leur activité sur les symptômes déficitaires

| | |
|-------------|------------|
| clozapine | LEPONEX® |
| rispéridone | RISPERDAL® |
| olanzapine | ZYPREXA® |

- antimigraineux : indiqués dans le traitement préventif des crises, puisqu'ils empêchent la fixation de la sérotonine sur ses récepteurs (mais ils ne sont pas totalement spécifiques et sont aussi adrénolytiques α et histaminolytiques).

| | |
|--------------|------------|
| méthysergide | DESERNYL® |
| pizotifen | SANMIGRAN® |
| oxétorone | NOCERTONE® |

Le méthysergide, dérivé de l'ergot de seigle, le plus actif et le plus spécifique, est capable d'entraîner en traitement prolongé des fibroses rétropéritonéales et cardiaques

- anti-allergique, orexiant et antimigraineux (prévention) : le cyproheptamide (PERIACTINE®) est aussi antihistaminique
- anti-asthmatique : le kétotifen (ZADITEN®).

6.2.1.2. Récepteurs 5HT-3

Les sétrons, qui bloquent les récepteurs sérotoninergiques du centre du vomissement, sont des anti-émétiques puissants en perfusion ou par voie orale.

Les sétrons sont réservés à la chimiothérapie anticancéreuse (celle-ci est toxique pour les cellules intestinales ce qui libère de la sérotonine à l'origine de vomissements incoercibles et limite les possibilités thérapeutiques) et aux suites d'intervention chirurgicale. Ils sont classés en médicaments d'exception.

| | |
|-------------|----------|
| ondansétron | ZOPHREN® |
| granisétron | KYTRIL® |
| tropisétron | NAVOBAN® |
| dolasétron | ANZEMET® |

6.2.2. Sérotoninolytiques indirects

Substances capables de diminuer la quantité de sérotonine disponible :

- par inhibition du stockage, la sérotonine étant détruite dans le cytoplasme : la réserpine a un effet non spécifique (sympatholytique et dopaminolytique), mais ceci explique les dépressions dont son usage était accompagné
- inhibition de la synthèse : p.chloro-phényléthylamine, inhibiteur de la tryptophane-hydroxylase, réactif pharmacologique.

CHAPITRE 3.6.**DOMAINE PURINERGIQUE****1. MEDIATEURS**

Les médiateurs du domaine purinergique sont des bases puriques, l'adénosine, l'adénosine triphosphate (ATP) et accessoirement, l'adénosine diphosphate (ADP).

2. ATP

L'ATP est un neuromédiateur classique. Il se forme par phosphorylation à partir de l'adénosine captée par transport actif sélectif par les extrémités neuronales. Il est stocké dans ces terminaisons, d'où il est libéré par exocytose calcium dépendante. Il se fixe sur des récepteurs postsynaptiques et les stimule, puis est dégradé en adénosine di et monophosphate.

Les récepteurs de l'ATP sont appelés récepteurs purinergiques P2. Schématiquement, on admet qu'il en existe deux types principaux P2X avec 7 sous-types et P2Y avec 5 sous-types.

Les récepteurs P2X sont de type 1, liés à un canal ionique. Ce sont les récepteurs postsynaptiques de l'ATP qui est donc un neuromédiateur rapide.

Les récepteurs P2X ont de multiples localisations :

- au niveau des muscles lisses, l'ATP est un comédiateur de la noradrénaline (domaine adrénergique) et est responsable de l'initiation de la contraction
- au niveau du SNC, l'ATP est un médiateur rapide
- au niveau des fibres sensitives, l'ATP libéré par les dommages tissulaires est à l'origine d'influx nerveux nociceptifs
- au niveau des cellules immunitaires, l'ATP augmente la perméabilité membranaire et régule la libération des cytokines.

Les récepteurs P2Y sont de type 2, leur couplage faisant appel à l'adénylcyclase ou à la phospholipase C. Ils sont présents dans de nombreux tissus, mais leur rôle, sauf au niveau des plaquettes est obscur.

| Type | P2 X | P2 Y |
|----------------------|---|---|
| Couplage | type 1 | type 2 couplage varié |
| Localisations | SNC muscles lisses fibres sensibles | Système NANC plaquettes |
| Effets | vasoconstriction (effets SNC ?) nociception | relâchement intestinal ? contraction vésicale ? agrégation plaquettaire |
| Antagonistes | suramine | |

figure 3.6.-2 : récepteurs purinergiques de l'ATP (P2).

3. ADP

L'ADP est libéré par l'endothélium vasculaire lésé et se conduit comme une hormone locale. Il entraîne l'agrégation plaquettaire.

Ses récepteurs plaquettaires sont de type P2, mais avec une affinité particulière pour l'ADP. Ceci jouerait un rôle important dans la survenue de thromboses. Aucune substance agissant électivement sur ces récepteurs et utilisable en clinique n'est connue.

4. ADENOSINE

4.1. Messenger

L'adénosine est un autacoïde.

Son domaine est constitué par l'ensemble des cellules capables d'en libérer, neurones, névralgie, muscle lisse, etc.

Elle se forme à partir de l'adénosine monophosphate, grâce à la 5 nucléotidase. Elle est libérée par diffusion. L'importance de sa production dépend de l'état fonctionnel du tissu ; elle a un rôle de régulation locale. Elle est détruite par l'adénosine-désaminase.

Les récepteurs de l'adénosine sont appelés récepteurs purinergiques P1. Ils sont spécifiques de l'adénosine et ne sont pas sensibles aux nucléotides (ADP, ATP). Ils sont de type 2 et le second messenger est l'AMP cyclique. Il en existe trois sous-types P1 A1, P1 A2, P1 A3.

Les récepteurs P1A1 sont inhibiteurs, diminuent la libération de médiateurs et entravent la transmission périphérique et centrale de l'influx nerveux. Leurs effets principaux sont :

- au niveau du cœur, le ralentissement du rythme, la diminution de la force des contractions et surtout le ralentissement de la conduction intracardiaque

- au niveau des vaisseaux rénaux, une vasoconstriction
- au niveau des muscles lisses bronchiques, une bronchoconstriction
- au niveau du SNC, où le rôle de l'adénosine est important, des effets inhibiteurs : dépression respiratoire, sommeil, diminution de l'anxiété et de l'activité motrice
- au niveau cérébral, un effet protecteur en cas d'ischémie, par inhibition de la libération d'acide glutamique (voir chapitre 3.7.).

| Type | | P1A1 | P1A2 | P1A3 |
|------------------------|---------------------|--|---|---------------|
| Couplage | | type 2 = protéine G adénylcyclase | | |
| Mécanisme | | inhibition diminution de la libération | stimulation augmentation des médiateurs | |
| Effets | Coeur | chronotrope négatif inotrope négatif | | |
| | Vaisseaux | vasoconstriction rénale | vasodilatation coronaire | |
| | Bronches | constriction | | constriction |
| | SNC | sédation anticonvulsivant | stimulation nociception | |
| | Plaquettes | | anti-agrégant | |
| | Mastocytes | | | dégranulation |
| | Neutrophiles | | anti-inflammatoire | |
| Erythropoïétine | | inhibition | stimulation | |
| Antagonistes | | bases xanthiques | | |

figure 3.6.-3 : récepteurs purinergiques de l'adénosine (P1)

Les récepteurs P1A2 sont excitateurs et augmentent la libération de médiateurs. Leurs effets principaux sont :

- au niveau vasculaire, une vasodilatation notamment coronaire, à l'exclusion des vaisseaux rénaux, voire une hypotension (perfusion d'adénosine)
- au niveau des fibres sensibles notamment au niveau du cœur, nociception
- au niveau des plaquettes, un effet anti-agrégant.

Les récepteurs P1A3 sont situés sur les mastocytes. Leur stimulation entraîne la dégranulation de ceux-ci et la libération d'autacoïdes responsables de bronchoconstriction.

4.2. Agonistes ou adénosinomimétiques

Substances susceptibles d'entraîner la stimulation des récepteurs purinergiques.

4.2.1. Adénosinomimétiques directs

Substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs purinergiques.

Type : l'adénosine.

L'effet sur la conduction intracardiaque de l'adénosine est utilisable dans les tachycardies supraventriculaires (maladie de BOUVERET) ; elle est contre-indiquée en cas de bloc auriculo-ventriculaire.

4.2.2. Adénosinomimétiques indirects

Substances qui augmentent la quantité d'adénosine fonctionnelle :

- par diminution du recaptage : le dipyridamole (PERSANTINE®) présente des arguments cliniques en faveur de son utilisation préventive comme anti-agrégant plaquettaire dans les thromboses cérébrales, mais non comme vasodilatateur dans les coronarites
- par inhibition du catabolisme : l'augmentation de l'adénosine intracellulaire a un effet sur la division cellulaire, ce qui impliquerait des effets anticancéreux et immunodépresseurs. La pentostatine (NIPENT®) est utilisée dans les leucémies à tricholeucocytes.

4.3. Antagonistes ou adénosinolytiques

Substances susceptibles d'inhiber le fonctionnement du système purinergique.

Seules sont à considérer les bases xanthiques, (voir chapitre 4.14.).

Les bases xanthiques sont en thérapeutique des anti-asthmatiques et des psychostimulants. Ce sont surtout des produits de grande consommation alimentaire.

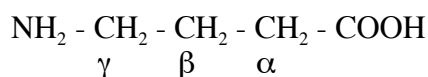
| |
|--|
| <u>Voir aussi :</u> Chapitre 4.14. Bases xanthiques |
|--|

CHAPITRE 3.7.**DOMAINES DES ACIDES-AMINES****1. DOMAINES DES ACIDES-AMINES INHIBITEURS**

La stimulation des récepteurs de ces classes de neuromédiateurs entraîne une hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Celle-ci résulte de l'ouverture des canaux chlore permettant l'entrée des ions chlore dans la cellule, ou de la sortie d'ions potassium hors de la cellule. La conséquence est une inhibition du fonctionnement cellulaire.

1.1. Domaine gaba-ergique**1.1.1. Médiateur**

Le médiateur du domaine gaba-ergique est l'acide γ amino-butyrique ou GABA.

**1.1.2. Domaine gaba-ergique**

Le domaine gaba-ergique est constitué par l'ensemble des neurones dont le neuromédiateur est le GABA.

Ils sont répartis quasi-uniformément dans le système nerveux central :

- le plus souvent, ce sont des interneurones qui modulent le fonctionnement des synapses centrales interneuronales
- l'exception notable est celle du faisceau striato-nigré qui est gaba-ergique : il intervient au niveau des noyaux gris de la base dans la régulation du système extrapyramidal. Il est en équilibre avec le faisceau nigro-striatal dopaminergique (voir chapitre 3.4.). La chorée est due à un déficit en GABA qui entraîne la rupture de cet équilibre.
- à la périphérie, quelques terminaisons orthosympathiques sont gaba-ergiques.

1.1.3. Synapse gaba-ergique

Le GABA est formé à l'intérieur des neurones gaba-ergiques, à partir de l'acide glutamique, sous l'effet de la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD).

Il est stocké dans des vésicules synaptiques et libéré par l'influx nerveux. Il est recapté par les terminaisons présynaptiques.

Il en est de même au niveau de la névroglie où il est catabolisé par la GABA-transaminase en acide succinique.

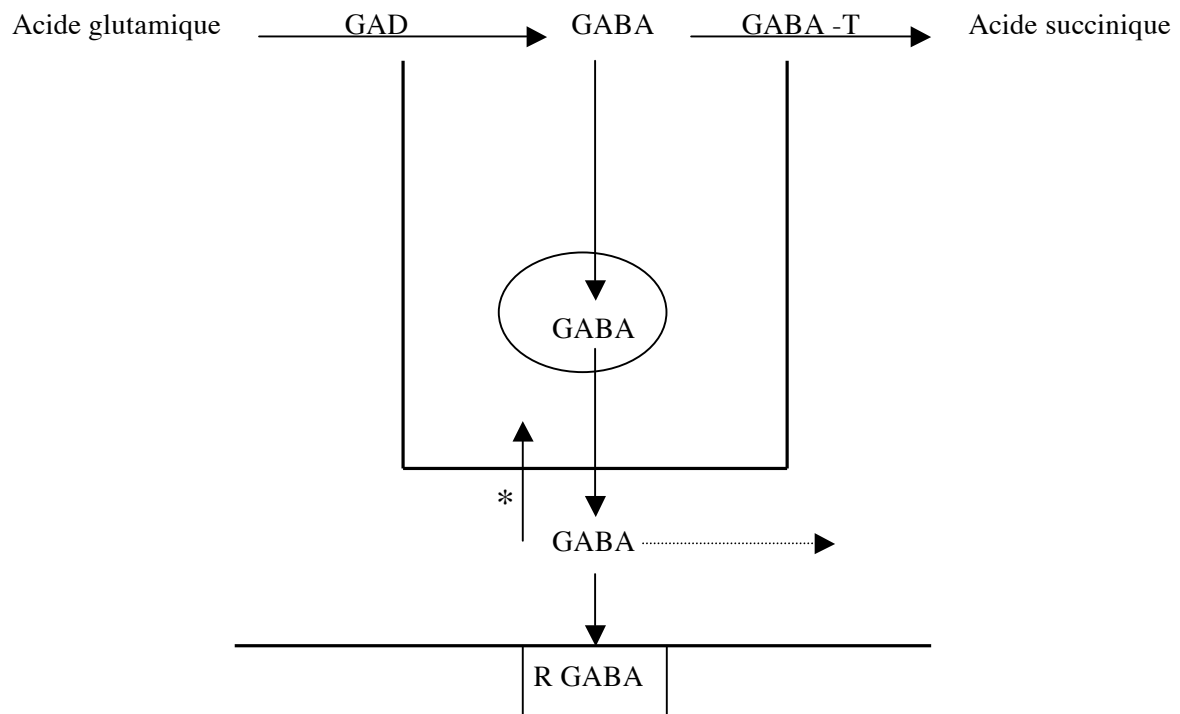


figure 3.7.-1 : synapse gaba-ergique - GABA acide γ amino-butyrique, R-GABA récepteur gaba-ergique, GAD décarboxylase de l'acide glutamique, GABA-T, GABA transaminase.

1.1.4. Récepteurs gaba-ergiques

On décrit deux types de récepteurs gaba-ergiques, appelés A et B, tous inhibiteurs mais avec des couplages différents.

Les récepteurs GABA-A sont de type 1 et liés à un canal ionique permettant l'entrée d'ions chlore dans la cellule. Ils sont situés au niveau du corps neuronal postsynaptique. Le GABA est un médiateur à réponse rapide. Il inhibe le fonctionnement du neurone effecteur.

Le récepteur GABA-A a une régulation allostérique ; il comporte un site dont la stimulation modifie l'affinité du site principal pour le GABA. Son ligand physiologique n'est pas connu.

Les récepteurs GABA-B sont de type 2. Le couplage est dû à une protéine G inhibitrice et à la diminution de la formation d'AMP cyclique.

Cette diminution entraîne :

- au niveau présynaptique, par inhibition de l'ouverture des canaux calciques voltages dépendant, la diminution de la libération de médiateurs par le neurone efférent
- au niveau postsynaptique, par ouverture de canaux potassiques, une diminution de l'excitabilité du neurone efférent.

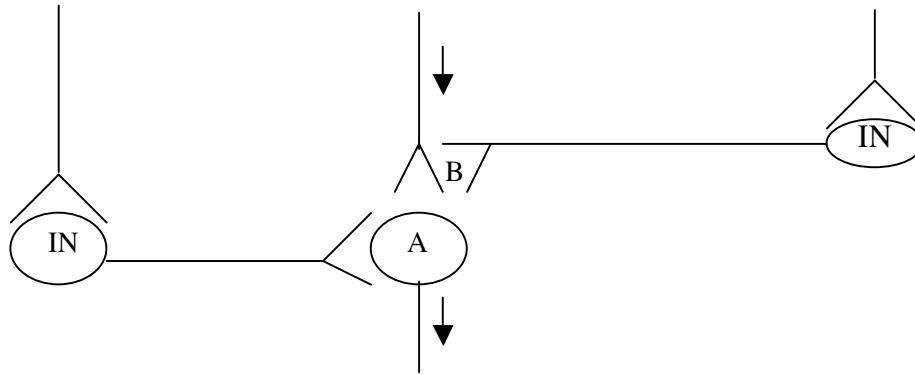


figure 3.7-2 : interneurons gaba-ergiques - IN interneurons gaba-ergiques, A récepteurs GABA-A, B récepteurs GABA-B.

1.1.5. Effets gaba-ergiques

Le GABA est le médiateur inhibiteur principal du système nerveux central.

1.1.5.1. Effets GABA-A

Ce sont des effets inhibiteurs du système nerveux central :

- effet sédatif et hypnogène
- effet anxiolytique
- effet anticonvulsivant
- effet amnésiant, portant sur le transfert de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme.

Ces récepteurs ont une fonction modulatrice ; leur neutralisation entraîne les effets inverses.

1.1.5.2. Effets GABA-B

Ils se situent au niveau de la moelle épinière :

- effet myorelaxant
- diminution du tonus musculaire et des réflexes.

1.1.6. Classification des médicaments du domaine gaba-ergique

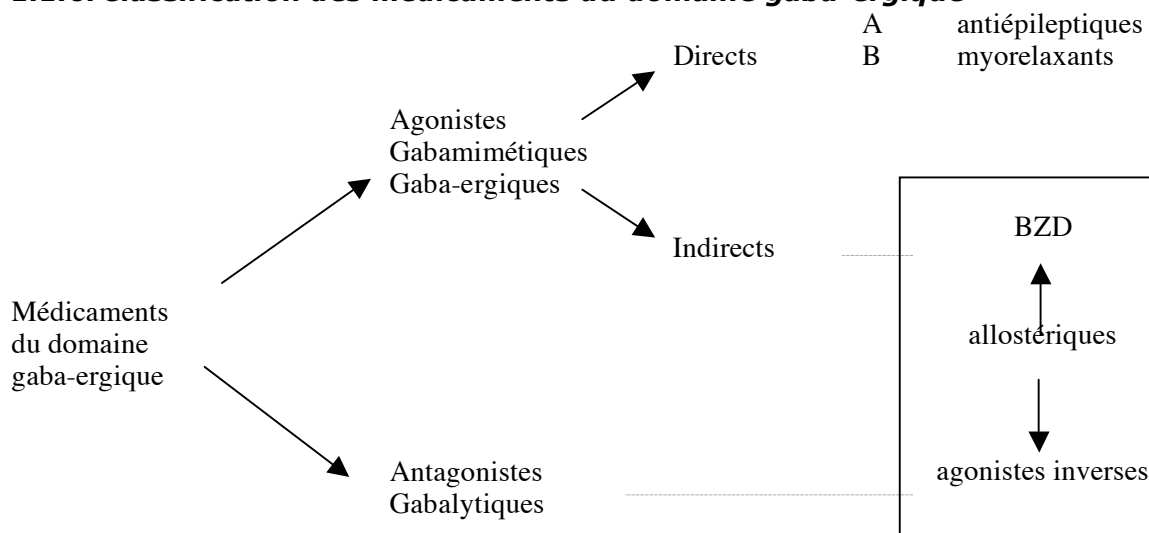


figure 3.7.-3 : médicaments du domaine gaba-ergique - BZD benzodiazépines.

1.1.6.1. Agonistes ou gabamimétiques ou gaba-ergiques

Substances susceptibles d'entraîner la stimulation des récepteurs gaba-ergiques.

A. Les gaba-ergiques directs

Substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs gaba-ergiques.

- gaba-ergiques A
 - muscinol, réactif pharmacologique extrait d'un champignon hallucinogène
 - progabide, anti-épileptique de deuxième intention : le progabide (GABRENE®) est réservé aux cas résistants ; il présente une forte hépatotoxicité
- gaba-ergiques B

Le baclofène, myorelaxant : le baclofène (LIORESAL®) est indiqué dans les contractures spastiques d'origines diverses. Il entraîne une somnolence et un risque, à l'arrêt du traitement, de convulsions et de troubles psychiatriques.

B. Les gaba-ergiques indirects

Substances qui augmentent la quantité de GABA mise à la disposition de la synapse.

Ce sont des anti-épileptiques et des anticonvulsivants.

- l'acide valproïque (DEPAKINE®, DEPAKOTE®, MICROPAKINE®, Valproate de sodium) est un médicament important, anti-épileptique et stabilisateur de l'humeur, dont les effets pharmacologiques sont complexes et mal précisés. Son action principale s'exerce dans le domaine gaba-ergique ; il augmente la synthèse et diminue le recaptage du GABA. Il a de plus une action propre sur les canaux sodiques.
L'acide valproïque est un anti-épileptique majeur, actif sur la plupart des formes d'épilepsie. C'est également un stabilisateur de l'humeur.
Il est en général bien toléré et a l'avantage de ne pas entraîner de somnolence. S'il peut entraîner des troubles digestifs son danger majeur est de rares hépatites.
Il est tératogène et contre-indiqué chez la femme enceinte
- les autres antiépileptiques : ce sont des médicaments de deuxième intention, réservés aux épilepsies rebelles. Leur tolérance est médiocre :
 - augmentation de la synthèse et diminution de la recapture : gabapentine (NEURONTIN®, GABAPENTINE®)
 - inhibition de la recapture : tiagabine (GABITRIL®)
 - diminution du catabolisme (inhibition de la GABA transaminase) : vigabatrin (SABRIL®)
 - prégabaline (LYRICA®)
 - topiramate (EPITOMAX®).

1.1.6.2. Antagonistes ou gabalytiques

Ce sont des réactifs pharmacologiques, aucun n'est un médicament :

- gabalytiques A : convulsivants : la bicuculline est un alcaloïde qui bloque le récepteur, la picrotoxine bloque le canal ionique.
- gabalytiques B : phaclofène.

1.1.7. Médicaments du récepteur allostérique GABA-A

Certaines substances sont douées d'affinité pour le récepteur allostérique du récepteur GABA-A (voir chapitre 4.16.).

Les agonistes favorisent la fixation du GABA sur son récepteur GABA-A. Ce sont en quelque sorte des gaba-ergiques indirects. Leurs effets sont les effets gaba-ergiques A. Les principaux sont les benzodiazépines (BZD, voir chapitre 4.16.), les barbituriques (hypnotiques et anesthésiques généraux) dont ce serait un des mécanismes d'action, et certains neurostéroïdes, dérivés chimiquement apparentés aux hormones stéroïdiennes, présents dans le cerveau (notamment des métabolites de la progestérone et des androgènes).

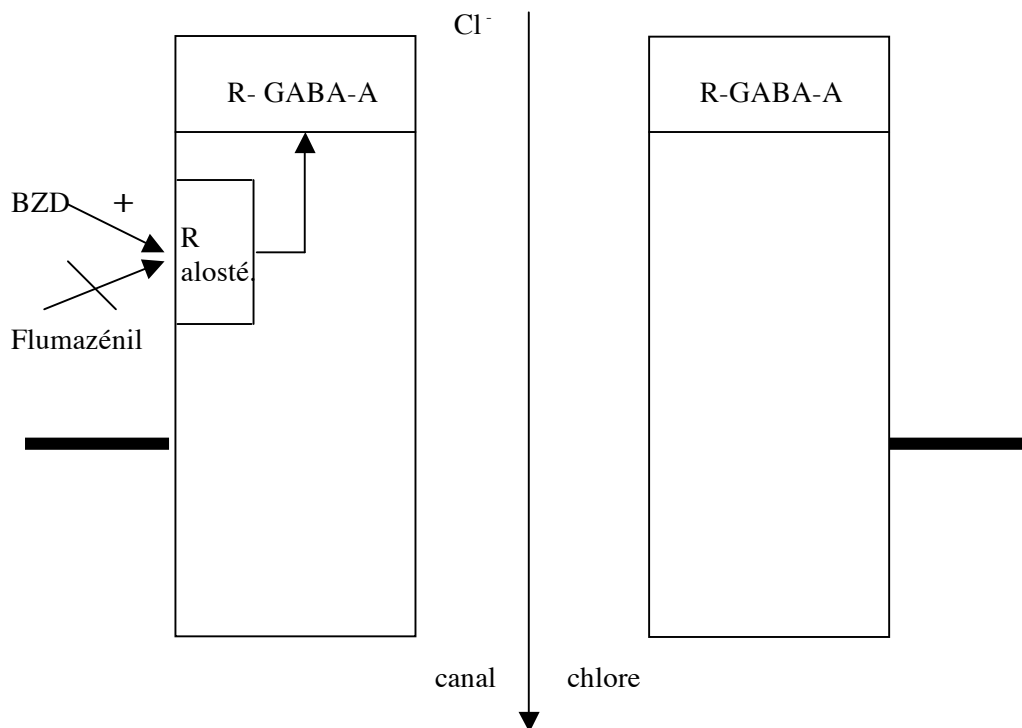


Figure 3.7.-4 : récepteur GABA-A - BZD benzodiazépines, R alosté. Récepteur alostérique, R-GABA A récepteur gaba-ergique A.

Les antagonistes de compétition empêchent la fixation de ces agonistes sur le site allostérique GABA-A. Ils suppriment leurs effets, notamment ceux des benzodiazépines.

Les agonistes inverses sont des substances ayant une affinité pour le récepteur allostérique GABA-A, mais entraînant des effets inverses à ceux des agonistes classiques (BZD), soit de l'anxiété et des convulsions.

Ceci s'explique mal par la théorie classique de l'occupation des récepteurs, mais mieux par celle des conformations (voir chapitre 2.1. et figure 3.7.-5). Le récepteur existerait sous deux formes, l'état de base étant un équilibre entre les deux ; la première aurait une affinité pour les BZD, dont la fixation stabiliserait le récepteur en position favorable à la fixation du GABA, la seconde aurait une affinité pour les agonistes inverses, dont la fixation basculerait le récepteur en configuration incapable de fixer le GABA. Le fonctionnement normal de l'organisme résulterait d'un état intermédiaire entre deux extrêmes favorisés par l'un ou l'autre des ligands allostériques. Ces substances (β carbolines) n'ont pas d'utilisation thérapeutique.

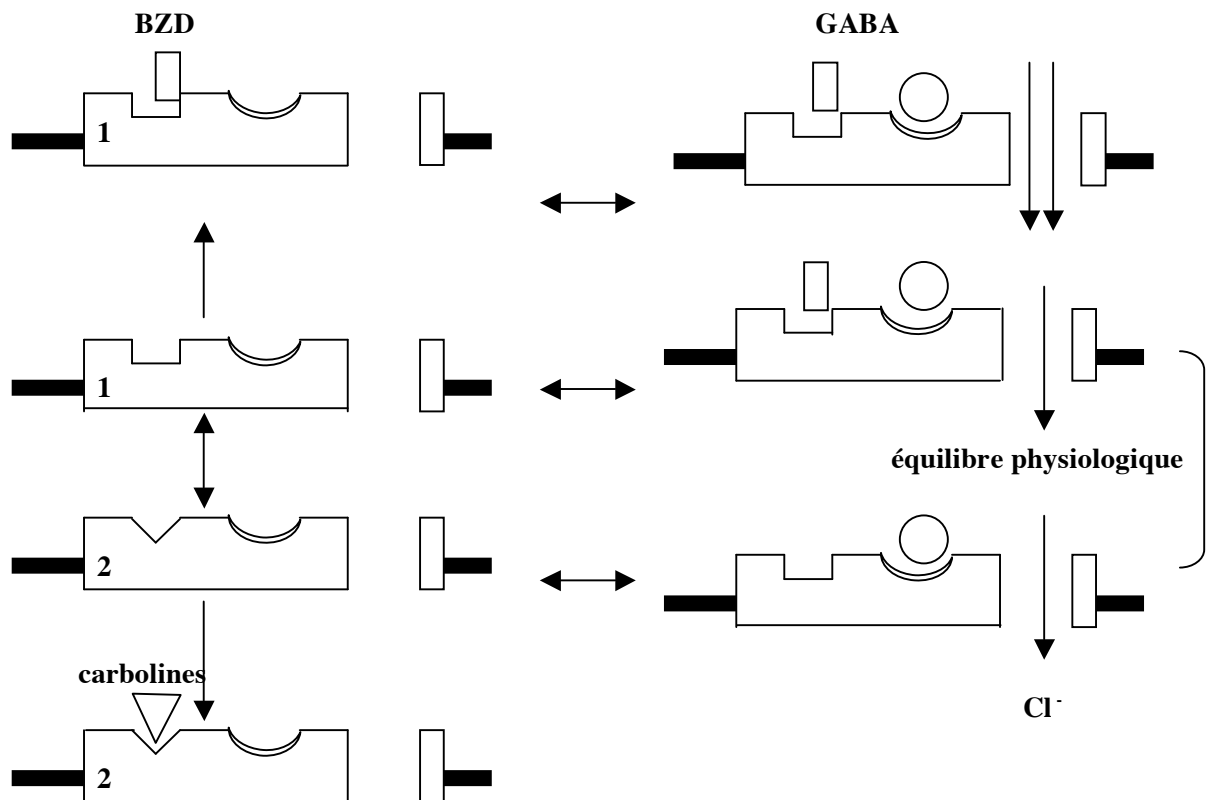
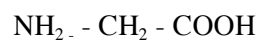


figure 3.7-5 : récepteur GABA-A, théorie des conformations - BZD benzodiazépines, GABA acide γ amino-butyrrique, Cl⁻ ions chlore, 1 configuration 1, 2 configuration 2.

1.2. Domaine glycinergique

Le neuromédiateur du domaine glycinergique est le plus simple des acides-aminés, le glycocolle ou glycine.



Le domaine glycinergique est constitué par l'ensemble des neurones dont le neuromédiateur est le glycocolle.

Il s'agit essentiellement de la cellule de RENSHAW de la corne antérieure de la moelle épinière, intercalaire entre une collatérale de l'axone du motoneurone α et le corps cellulaire du même neurone (figure 3.7.-6).

La glycine est l'agoniste physiologique du site allostérique du récepteur NMDA de l'acide glutamique (cf. paragraphe 2.4.).

La synapse est classique et inhibitrice du fonctionnement du motoneurone. Le récepteur glycinergique est de type 1 et très semblable structurellement au récepteur GABA-A.

Le rétrocontrôle négatif du motoneurone intervient dans la régulation du mouvement.

Les glycinomimétiques sont capables de stimuler le récepteur de la glycine. On peut citer la taurine et la β alanine.

Les glycinolytiques sont des substances capables de s'opposer au fonctionnement de la synapse glycinergique :

- glycinolytiques directs, antagonistes de compétition : la strychnine est l'alcaloïde de la noix vomique (*nux vomica*). A faibles doses, elle augmente l'acuité sensorielle. A fortes doses, elle entraîne des convulsions typiques, provoquées et cloniques ; c'est un poison violent.

La strychnine n'est plus guère utilisée en clinique comme fortifiant et tonifiant, mais on peut observer des intoxications dues à son emploi comme taupicide, malgré une réglementation très contraignante

- glycinolytiques indirects, par inhibition de la libération du médiateur : la toxine tétanique entraîne un tableau clinique superposable à celui dû à la strychnine.

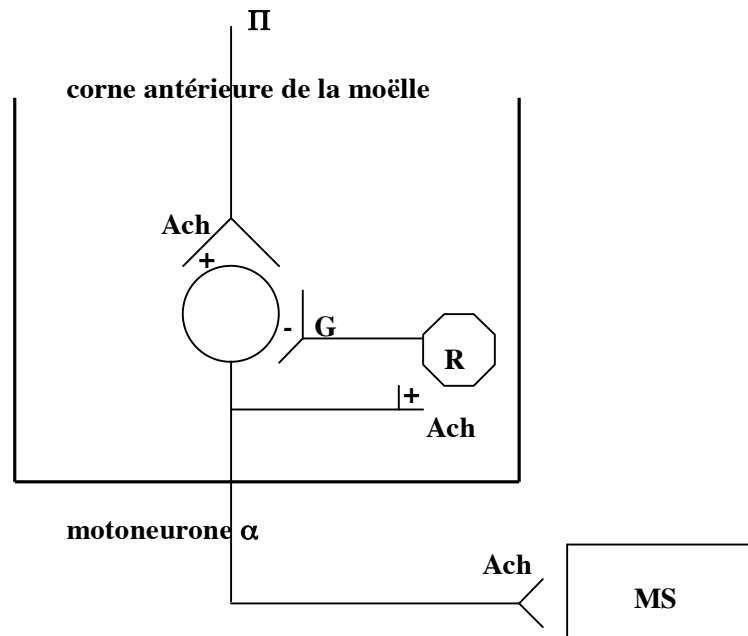


figure 3.7.-6 : corne antérieure de la moelle épinière - R cellule de RENSRAW, G glyco-colle, Ach acétylcholine, II faisceau pyramidal, MS muscle strié

1.3. Domaine taurinergique

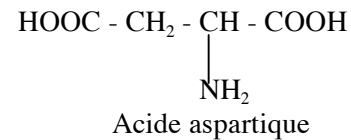
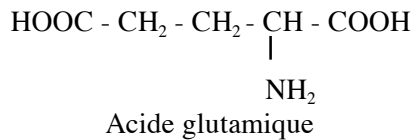
Le rôle de la taurine, $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3\text{H}_2$, en tant que neuromédiateur reste incertain. Cependant, un de ses dérivés, l'acamprosate (AOTAL®), est proposé pour réduire la dépendance alcoolique.

2. DOMAINES DES ACIDES-AMINES EXCITATEURS

La stimulation des récepteurs de cette classe de neuromédiateurs entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire. Celle-ci résulte de l'ouverture de canaux calcium et sodium permettant l'entrée de ces ions dans la cellule. Il en résulte une activation du fonctionnement cellulaire.

2.1. Médiateurs

Les acides-aminés neuromédiateurs excitateurs sont principalement un diacide monoaminé, l'acide glutamique, accessoirement son homologue inférieur l'acide aspartique et hypothétiquement l'acide homocystéique.



2.2. Domaine glutaminergique

Le domaine glutaminergique est constitué de l'ensemble des neurones dont le neuromédiateur est l'acide glutamique (ou son anion, le glutamate).

Ces neurones sont largement et uniformément répandus dans le système nerveux central.

2.3. Synapse glutaminergique

L'acide glutamique se forme dans le cerveau à partir de la glutamine. Celle-ci est synthétisée par les cellules de la névroglie au cours d'une réaction de transamination, à partir de l'acide α oxoglutarique ; le donneur de NH_2 est le GABA, transformé en acide succinique, et l'enzyme la GABA-transaminase. Puis, la glutamine est captée par les neurones. Sa transformation est le fait de la glutaminase.

L'acide glutamique libéré par les neurones peut inversement être capté par les astrocytes et retransformé en glutamine. Il existe donc un cycle entre les neurones (acide glutamique) et la névroglie (glutamine).

En fait, une série de métabolisme est biochimiquement interconnecté (GABA, acide glutamique, glycine, acide aspartique) (figure 3.7.-7).

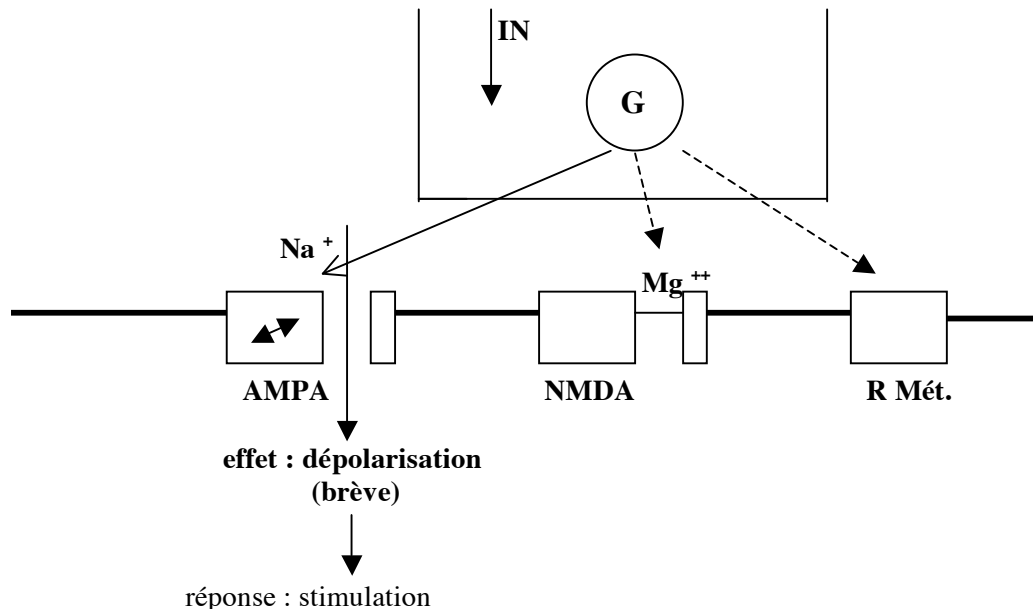


figure 3.7.-7 : synapse glutaminergique (fonctionnement normal) - G acide glutamique, Mg^{++} ions magnésium, Na^+ ions sodium, AMPA récepteurs dont l'agoniste type est l'acide N-méthyl-D-aspartique, NMDA récepteurs dont l'agoniste type est l'amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole, R Mét. récepteurs métabotropiques, IN influx nerveux.

La synapse glutaminergique est classique. Le médiateur est stocké dans des vésicules synaptiques et libéré par exocytose.

Le médiateur est ensuite recapté par les terminaisons nerveuses (transport actif) et, surtout, par la névroglie.

Il est transformé par décarboxylation en acide γ amino-butérique ou par désamination en acide α oxoglutarique.

2.4. Récepteurs glutaminergiques

On décrit quatre types de récepteurs glutaminergiques dénommés d'après leurs agonistes spécifiques et identifiés par clonage. La biochimie montre l'existence de nombreux sous-types dont la signification pharmacologique est incertaine.

Tous ces récepteurs sont excitateurs.

Les trois premiers récepteurs, NMDA, AMPA et kaïnique, sont de type 1 et liés à des canaux ioniques :

- le récepteur NMDA est lié à un canal calcique lent et est postsynaptique
Il comporte un site allostérique (modulateur) dont la stimulation est nécessaire (en son absence, les canaux sont fermés), mais non suffisante, à son fonctionnement. Le médiateur physiologique est la glycine ; son taux est normalement suffisant pour que le récepteur allostérique soit stimulé en permanence. La D sérine en est un agoniste.
Les canaux ioniques correspondants peuvent être bloqués indépendamment du médiateur, par les ions magnésium ou par des antagonistes pharmacologiques (kétéamine, phencyclidine)

| TYPES | NMDA | AMPA | R. kaïnate | R. métabotrope |
|--------------|---|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Type | type 1 | | | type 2 |
| Couplage | lent Ca^{++} | rapide Na^+ | rapide Ca^{++} | protéine G phospholipase C IP3 |
| Localisation | postsynaptique | postsynaptique | présynaptique postsynaptique | présynaptique postsynaptique |
| Effets | epsp prolongé modulation synaptique excitotoxicité | epsp rapide | | modulation excitotoxicité |
| Agonistes | NMDA aspartate | AMPA | kaïnate | |
| Antagonistes | riluzole ? | lamotrigine ? | | |

figure 3.7.-8 : récepteurs glutaminergiques - NMDA acide N-méthyl-D-aspartique, AMPA α amino-3-hydroxy-5-méthoxy- isoxazole, epsp *excitatory postsynaptic potential*.

- le récepteur AMPA est lié à un canal sodique rapide et est postsynaptique
- le récepteur kaïnique est lié à un récepteur calcique rapide ; il est présynaptique et postsynaptique.

Chaque récepteur a ses agonistes (en dehors de l'acide glutamique) et ses antagonistes propres.

Les récepteurs métabotropiques sont de type 2. La protéine G excitatrice est couplée à la phospholipase C et le second messager est l'IP3. Ces récepteurs sont présynaptiques et postsynaptiques.

2.5. Effets glutaminergiques et rôles du domaine glutaminergique

2.5.1. Transmission normale de l'influx nerveux

La transmission habituelle de l'influx nerveux dans le système glutaminergique est tout à fait banale. Elle ne met en jeu que les récepteurs AMPA. L'entrée de sodium dans le neurone effecteur génère un potentiel d'action appelé « *excitatory post-synaptic potential (EPSP)* ». Ce fonctionnement de la synapse est intermittent.

Au cours de ce fonctionnement en quelque sorte « basique », les canaux liés aux récepteurs NMDA sont en permanence bloqués par les ions Mg^{++} (figure 3.7-9).

2.5.2. Stimulation prolongée

Sous le nom de « plasticité synaptique », on décrit des modifications prolongées (pendant des semaines ou des mois) dans le fonctionnement permanent de la synapse. Dans ce nouvel état, il y a une facilitation au passage de l'influx nerveux (faisant intervenir les récepteurs AMPA). Ce niveau élevé de sensibilité de la synapse est appelé « *long term potentiation (LTP)* ».

Son installation résulte de la mise en jeu des récepteurs NMDA (pré et postsynaptiques) et métabotropiques.

L'arrivée soutenue en amont, au niveau de la terminaison glutaminergique, de train d'influx nerveux provoque une libération massive de médiateur. La stimulation des récepteurs NMDA débloquent le canal ionique adjacent en chassant les ions magnésium et permet l'entrée massive de calcium dans le neurone effecteur. La stimulation des récepteurs métabotropiques aboutit aussi par d'autres processus à l'augmentation du calcium intracellulaire.

Les ions calcium déclenchent une série de réactions biochimiques complexes qui aboutissent à :

- sensibiliser le récepteur AMPA au médiateur et accroître sa réponse
- former, par activation de la NOS, du NO (voir chapitre 3.8.) qui diffuse dans la synapse et vient faciliter la libération du médiateur (rétrocontrôle présynaptique positif)
- finalement, modifier la transcription génétique et inscrire ainsi des changements pérennes.

Du point de vue pharmacologique, ce phénomène de facilitation (LPT) est :

- bloqué par les antagonistes des récepteurs AMPA
- empêché par les antagonistes des récepteurs NMDA, sans qu'ils perturbent le passage simple de l'influx nerveux par l'intermédiaire des récepteurs AMPA
- diminué seulement par les antagonistes des récepteurs métabotropiques
- augmenté par le NO.

Ce mécanisme renforceur traduit une adaptation du fonctionnement du cerveau à effet prolongé. On lui accorde un rôle important :

- en physiologie, dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire
- éventuellement dans des pathologies chroniques comme les épilepsies, les dépendances, les douleurs.

2.5.3. Excitotoxicité

Dans des conditions pathologiques, la stimulation glutaminergique massive et permanente entraîne l'exacerbation des processus précédents et conduit à une accumulation excessive de calcium intracellulaire. Celle-ci provoque par des mécanismes multiples la mort cellulaire. Ce phénomène est appelé « excitotoxicité ».

Il se produit notamment en cas d'ischémie cérébrale ou sous l'effet de substances chimiques exogènes. Il serait le principal responsable des lésions ou de la mort cérébrale.

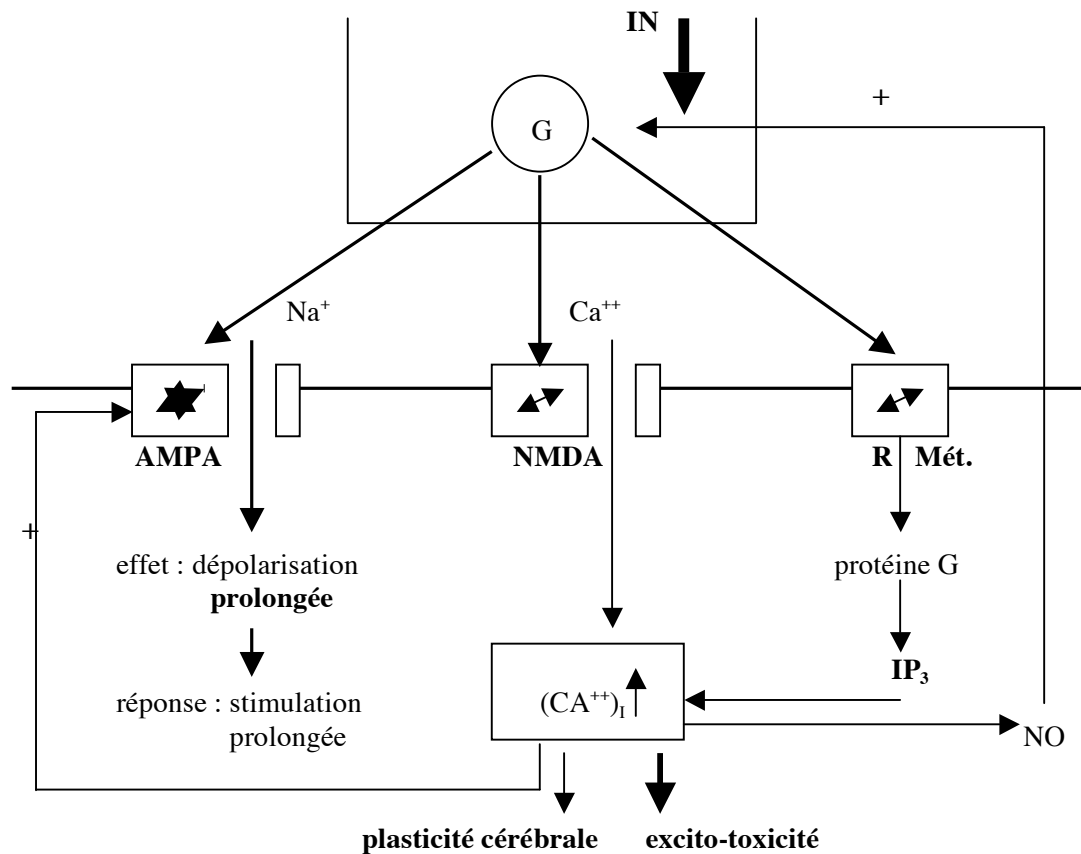


figure 3.7.-9 : synapse glutaminergique (fonctionnement prolongé, excito-toxicité) - G acide glutamique, Na⁺ ions sodium, Ca⁺⁺ ions calcium, NO oxyde nitrique, IP₃ inositol triphosphate (second messenger), AMPA, NMDA, R Mét. récepteurs glutaminergiques, (Ca⁺⁺)_i ions calcium libres intracellulaires.

2.5.4. Epilepsie

Une hypothèse physiopathologique de l'épilepsie postule l'existence d'un hyperfonctionnement glutaminergique ou d'une rupture de l'équilibre des systèmes gaba-ergique et glutaminergique.

Les gaba-ergiques et les glutaminolytiques sont des anticonvulsivants et des anti-épileptiques.
Les gabalytiques et les glutaminergiques sont des convulsivants.

2.6. Médicaments du domaine glutaminergique

2.6.1. Agonistes ou glutaminomimétiques ou glutaminergiques

Glutaminergiques : substances capables d'entraîner la stimulation des récepteurs glutaminergiques. Les glutaminergiques pourraient théoriquement améliorer la mémoire et faciliter l'apprentissage. Aucun composé n'est utilisé en thérapeutique (ce pourrait être un mode d'action du piracétam, psychostimulant). Expérimentalement, les glutaminergiques provoquent chez l'animal des lésions cérébrales. On a renoncé prudemment à l'utilisation du glutamate comme psychostimulant par crainte d'effets excito-toxiques.

2.6.2. Antagonistes ou glutaminolytiques

Glutaminolytiques : substances capables d'entraver le fonctionnement de la synapse glutaminergique.

Les glutaminolytiques sont potentiellement intéressants comme protecteurs cérébraux, notamment en cas d'ischémie ou de traumatisme crânien et comme anti-épileptiques. La réalité est pour l'instant malheureusement décevante.

Les bloquants des récepteurs AMPA sont des dépresseurs centraux généraux (y compris dépression respiratoire).

La lamotrigine (LAMICTAL®), anti-épileptique de deuxième intention, pourrait agir ainsi.

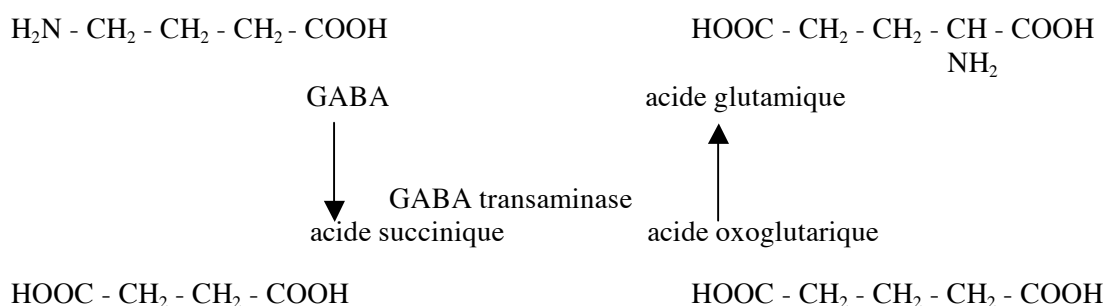
Les bloquants des récepteurs NMDA ainsi que les antagonistes de la glycine qui devraient avoir théoriquement les mêmes effets, se sont montrés décevants en clinique.

Le riluzole (RILUTEC®), seul médicament ayant démontré une efficacité modeste et transitoire dans la sclérose latérale amyotrophique, pourrait agir ainsi.

Les bloquants des récepteurs métabotropiques n'ont pas d'effets pharmacologiques évidents.

Les bloquants des canaux ioniques associés aux récepteurs NMDA, tels la phencyclidine et la kétamine, ont des effets centraux importants. Ces bloquants canaux entraînent des troubles majeurs dits psychodysléptiques ou psychomimétiques (désorientation, hallucinations, dépersonnalisation).

La kétamine (KETALAR®) peut être utilisée comme anesthésique et analgésique.



Interactions métaboliques : GABA, acide glutamique, GABA transaminase.



Agonistes glutaminergiques.

Voir aussi : **Chapitre 4.16.** **Benzodiazépines**

CHAPITRE 3.8.

NO

mono-oxyde d'azote ; oxyde nitrique

1. MESSAGER

L'oxyde nitrique ou mono-oxyde d'azote est un radical libre (NO). Selon les cas, c'est un neuromédiateur ou un autacoïde.

2. DOMAINE DU NO

Le NO peut être libéré par de nombreuses cellules :

- en tant que neuromédiateur (synapses du 2^{ème} type) :
 - par des terminaisons présynaptiques neuronales du système nerveux central, au niveau du cervelet, de l'hippocampe et du bulbe olfactif
 - par des terminaisons présynaptiques des fibres centrifuges postganglionnaires du système nerveux autonome non adrénergique-non cholinergique (NANC), au niveau du tube digestif, de la vessie, des organes génitaux, de la rétine, des surrénales
- en tant qu'hormone locale :
 - par les cellules de l'endothélium vasculaire, surtout
 - par les plaquettes, les ostéoblastes et ostéoclastes, les macrophages et neutrophiles, les fibroblastes.

3. TRANSMISSION DE L'INFORMATION

3.1. Biosynthèse

Le NO provient de l'arginine par action d'une enzyme, la NO-synthétase (NOS), qui existe sous deux formes.

3.1.1. NOS constitutive

Son activité est permanente et elle a un rôle physiologique. La libération du NO est de brève durée et se mesure en picomoles.

Deux sous-types, de fonctionnement semblable, sont distingués sur des bases biochimiques :

- la nNOS ou NOS I est située dans le cytosol des neurones

- la eNOS ou NOS III est située dans le cytosol des cellules endothéliales et accessoirement d'autres cellules (macrophages, ostéoblastes, ostéoclastes, plaquettes).

Les NOS constitutives sont activées par un mécanisme complexe suite à :

- la stimulation de récepteurs propres, dont les agonistes sont le glutamate, l'acétylcholine, la bradykinine, la substance P, l'ADP
- des stimulations mécaniques (pulsations vasculaires) ou chimiques (polylysine).

3.1.2. NOS inducible

La NOS inducible ou iNOS ou NOS II est présente dans le cytosol de nombreuses cellules du système immunitaire (macrophages, cellules de KUPFER, polynucléaires neutrophiles), des fibroblastes, etc.

Son activité est intermittente et elle a un rôle physiopathologique. La libération du NO est prolongée et se mesure en nanomoles.

Elle est induite par des cytokines notamment l'interféron γ , qui peut être potentialisé par l'interleukine 1β et le *tumor necrosis factor* α et par des liposaccharides bactériens.

Elle est inhibée par les corticoïdes ainsi que par certaines cytokines (facteur de croissance β).

3.2. Fonctionnement

Le NO se forme à la demande, il n'y a pas de stockage. Il franchit les membranes cellulaires par diffusion.

Son action a lieu à courte distance, soit au niveau de la membrane postsynaptique des effecteurs, soit au niveau des cellules voisines par contiguïté.

3.3. Catabolisme

Le NO, qui est un gaz, peut facilement diffuser dans l'organisme. Il est capté par des transporteurs, notamment de manière réversible par l'hème des globules rouges, ce qui limite sa toxicité et explique la possibilité d'effets à distance. En cas de libération massive, ce mécanisme peut être débordé ; le NO serait alors capable de se fixer sur des protéines (nitrosylation) et de provoquer des dégâts cellulaires.

Le NO est transformé par oxydation en nitrites puis en nitrates (dans le sang, ces transformations se font en 10 à 20 minutes).

4. RECEPTEURS ET COUPLAGE

Le NO agit soit dans la même cellule (autocrines), soit dans des cellules voisines (paracrines). Il active la guanidyl-cyclase, ce qui entraîne la formation d'un deuxième messager, le guanidyl-mono-phosphate cyclique (GMPc).

Celui-ci :

- agit directement sur des canaux ioniques
- phosphoryle des protéines-kinases (muscle lisse, plaquettes)
- stimule certaines phosphodiésterases (coeur, hippocampe)
- inhibe certaines phosphodiésterases (coeur, plaquettes).

5. EFFETS ET ROLES DU NO

5.1. Effets et rôles physiologiques

- effets centraux : modulation de la transmission prolongée et mémoire à long terme (.voir domaine glutaminergique, chapitre 3.7.), nociception, appétit
- effets végétatifs : vidange gastrique, érection (voir chapitre 4.15.)
- effets vasculaires :
 - vasodilatation et régulation de la circulation locale, notamment cérébrale, pulmonaire et coronaire ; en cas de forte production, hypotension
 - diminution de la prolifération cellulaire endothéliale
- effets plaquettaires : diminution de l'adhésivité et de l'agrégabilité
- effets immunitaires, dans l'immunité non spécifique : activation des macrophages et des leucocytes, apoptose.

5.2. Rôles physiopathologiques

- chocs septiques : par excès de production de NO dû aux toxines bactériennes ; le NO est responsable du collapsus
- dégénération et mort neuronale : par production excessive suite à l'hyperstimulation glutaminergique, l'excito-toxicité et la formation de radicaux libres ; mécanisme supposé en cas d'ischémie cérébrale, de maladie de HUNTINGTON, de SIDA
- athérogénèse et thrombogénèse : en cas d'hypercholestérolémie, de diabète et d'hypertension artérielle, il est supposé qu'il y ait un déficit dans la formation de NO, ce qui favoriserait la vasoconstriction, la prolifération endothéliale et l'agrégation plaquettaire
- hypertrophie congénitale du pyllore et achalasie de l'oesophage, en cas de déficit congénital en NOS.

6. MEDICAMENTS DU DOMAINE DU NO

6.1. Agonistes ou NO-mimétiques

Substances capables d'entraîner la stimulation des récepteurs du NO.

6.1.1. NO

Il provoque une vasodilatation pulmonaire au niveau des alvéoles ventilées.

Il ne peut être administré que dilué dans l'air inspiré. On peut l'utiliser dans l'hypertension artérielle pulmonaire, notamment néonatale et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

6.1.2. Donneurs de NO

Substances qui libèrent du NO dans l'organisme.

6.1.2.1. Nitroprussiate de sodium

Il entraîne une vasodilatation généralisée et une chute de tension.

Il est utilisé en perfusion (NITRIATE®), a une action immédiate et brève en raison de sa transformation en thiocyanate. Il est indiqué dans les poussées hypertensives aiguës, les insuffisances cardiaques avec résistances périphériques élevées et surtout, en hypotension

chirurgicale contrôlée. Le risque est la formation d'ions cyanates en excès par débordement de la détoxification.

6.1.2.2. Nitrates organiques

La trinitroglycérine (CORDIPATCH®, DIAFUSOR®, DISCOTRINE®, EPINITRILN®, TRINITRINE®, NATISPRAY®, NITRIDERM®, TRINIPATCH®) à effets immédiats, notamment par voie sublinguale, ou prolongés par voie transcutanée (patchs) et l'isosorbide, dérivé à effets prolongés (ISOCARD®, ISOSORBIDE®, LANGORAN®, MONICOR®, RISORDAN®), donnent naissance au NO en présence de radicaux SH (cystéine, glutathion).

Ils entraînent un relâchement généralisé des muscles lisses viscéraux et vasculaires :

- à faibles doses, l'effet est d'abord veineux, la précharge diminue, donc le travail et la consommation en oxygène cardiaques, raison principale de l'effet anti-angoreux (la crise d'angor est due à un déficit aigu de l'oxygénation du muscle cardiaque)
- à doses plus fortes, il y a aussi vasodilatation artériolaire et diminution de la postcharge
- au niveau des coronaires, vasodilatation et augmentation du débit dans les zones saines et ischémisées par ouverture des collatérales.

L'indication majeure est l'angine de poitrine, en cas de crise par voie sublinguale pour la trinitrine, en traitement préventif par voie transcutanée pour la trinitrine ou par voie orale pour les autres dérivés et les formes retard.

Les effets indésirables résultent aussi du relâchement musculaire lisse :

- migraines, par vasodilatation cérébrale
- flush (crise nitroïde), par vasodilatation de la face et du cou
- chute tensionnelle, imposant la prise en position couchée.

6.1.2.3. Molsidomine et linsidomine

Le molsidomine (CORVASAL®, MOLSIDOMINE®) et son métabolite actif le linsidomine (CORVASAL®) sont des donneurs de NO.

Ils sont utilisés per os dans le traitement de fond de l'angor et, exceptionnellement, par voies intraveineuse ou directe intracoronarienne.

6.2. Antagonistes ou NO-lytiques

Les corticoïdes inhibent la NOS inductible ce qui participe à leurs effets anti-inflammatoires (voir chapitre 4.22.).

Les inhibiteurs de la NO-synthétase sont des antagonistes indirects. Ils font l'objet d'une recherche active en raison de leurs indications thérapeutiques potentielles (choc septique, ischémie cérébrale, affections neurodégénératives, etc.). Aucun dérivé ne s'est montré jusqu'à présent utilisable en thérapeutique.

CHAPITRE 3.9.**DOMAINE HISTAMINERGIQUE****1. MESSAGER**

L'histamine est à la fois un neuromédiateur et une hormone locale.

L'histamine, 2 (4 imidazol) éthylamine, est une diamine. C'est une poudre blanche, basique.

2. DOMAINE HISTAMINERGIQUE

Le domaine histaminergique est constitué par l'ensemble des cellules susceptibles de libérer de l'histamine.

2.1. Neuromédiateur

Les neurones histaminergiques sont principalement situés au niveau de l'hypothalamus. Leurs axones, via le faisceau médian du télencéphale, sont largement distribués dans le cortex et le tronc cérébral.

2.2. Hormone locale

Les mastocytes, cellules isolées, incluses dans la plupart des tissus (y compris le système nerveux central) et principalement dans les poumons, la peau (où leur prolifération est responsable de l'urticaire pigmentaire), le tractus gastro-intestinal, l'estomac (où elles jouent un rôle dans la sécrétion gastrique) et le sang (sous le nom de polynucléaires basophiles).

3. TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE DE L'INFORMATION**3.1. Biosynthèse**

L'histamine se forme à partir de l'acide-aminé correspondant, l'histidine, par décarboxylation grâce à l'histidine-décarboxylase (figure 3.9.-1).

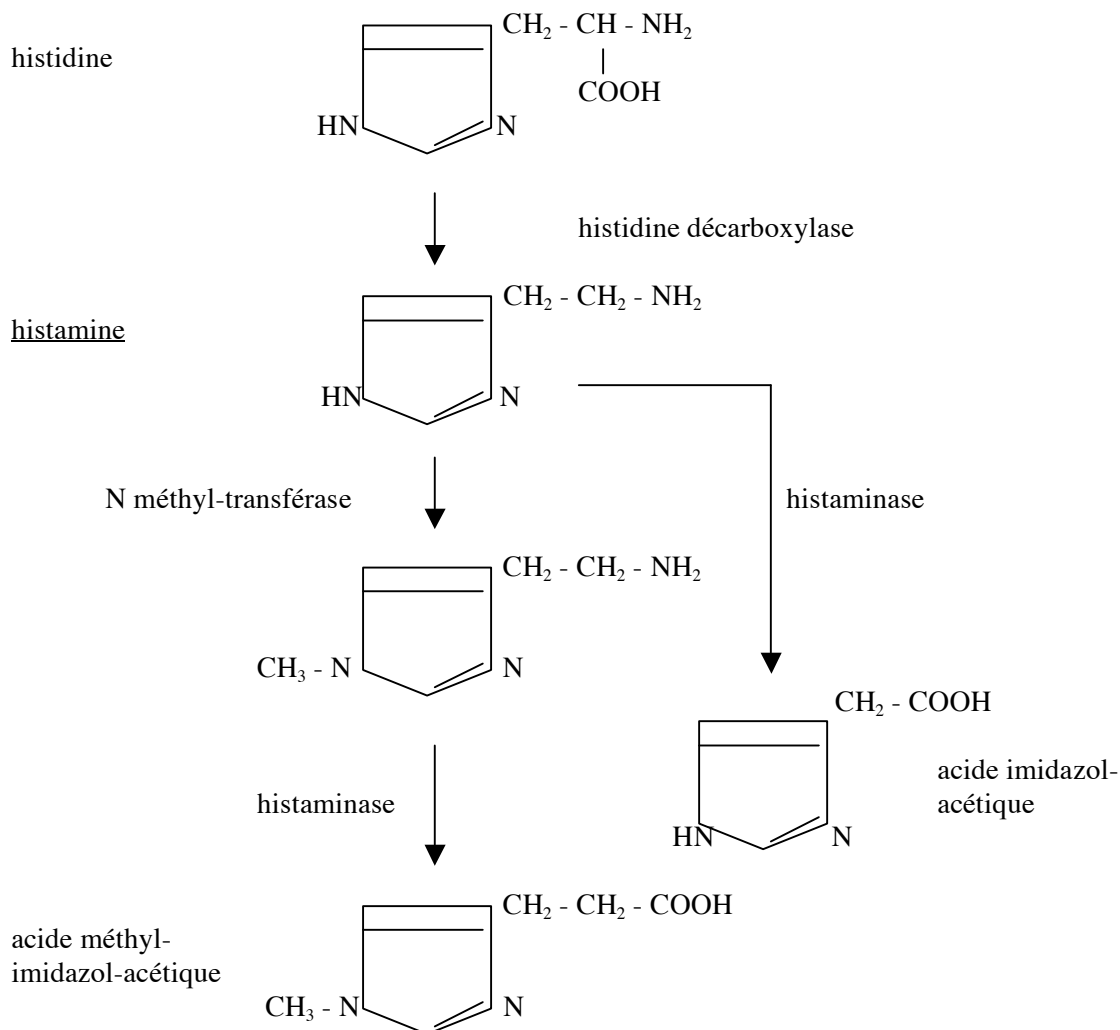


figure 3.9.-1 : métabolisme de l'histamine.

3.2. Stockage

L'histamine est stockée, dans tous les cas, dans des granules, sous forme de complexe avec une protéine acide et avec l'héparine.

3.3. Libération

- la synapse histaminergique a un fonctionnement classique (ouverture des canaux calciques voltage dépendant et exocytose
- au niveau des mastocytes, l'histamine est libérée (dégranulation des mastocytes) :
 - lors de phénomènes allergiques ou inflammatoires :
 - par activation de la cascade du complément (certaines fractions de celui-ci ont des récepteurs sur la membrane cytoplasmique des mastocytes)
 - par liaison d'un antigène avec une IgE spécifique fixée sur la membrane cellulaire
 - sous l'action de certaines substances et médicaments, dits histamino-libérateurs, par un mécanisme indépendant de la présence de récepteurs (substance P, morphiniques, curares).

3.4. Catabolisme

L'histamine libre est transformée par des enzymes, histaminase ou diamine-oxydase (désamination oxydative) et N méthyltransférase (méthylation sur l'azote).

4. RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

On décrit trois types de récepteurs histaminergiques, H₁, H₂, H₃, identifiés grâce à leurs antagonistes spécifiques.

| Type | H ₁ | H ₂ | H ₃ |
|-------------------------|--|--|--------------------------------|
| Couplage | type 2 | | |
| Localisation | muscles lisses viscéraux muscles lisses vasculaires SNC | estomac cœur | SNC |
| Mécanismes | phospholipase excitatrice (postsynaptique) | adénylcyclase excitatrice (postsynaptique) | inhibitrice (présynaptique) |
| Effets | contraction muscle lisse viscéral libération de NO relâchement muscle lisse vasculaire augmentation de la perméabilité vasculaire nociception | sécrétion acide gastrique tachycardie | |
| Agoniste type | dinaprit | | méthylhistamine |
| Antagoniste type | mépyramine | cimétidine | thiopéramide |
| Rôle physiologique | inflammation | sécrétion gastrique | ? |
| Rôle physiopathologique | allergies type I | ulcère peptique | |

figure 3.9.-2 : récepteurs histaminergiques.

5. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES, ROLES PHYSIOLOGIQUES ET ROLES PHYSIOPATHOLOGIQUES

5.1. Récepteurs H₁

- muscle lisse viscéral : contraction : l'intensité de l'effet dépend de l'espèce animale et de la localisation (bronches, utérus, intestin). Chez l'homme, elle est relativement réduite. Au niveau des bronches, l'effet est généralement modeste et le rôle dans l'asthme réduit, mais pas toujours nul. Au niveau de l'utérus, ce n'est qu'en cas de libération massive qu'il peut y avoir des contractions et un avortement

- muscle lisse vasculaire : vasodilatation (par libération de NO ?) des artérioles terminales, ouverture des sphincters capillaires et au niveau des veinules, augmentation de la perméabilité.
Cet effet est illustré par la triple réaction en cocarde de LEWIS (piqûre, rougeur, oedème)
- nociception, par stimulation des terminaisons libres des nerfs sensitifs : démangeaisons et par réflexe d'axone, libération d'un peptide vasodilatateur
- système nerveux central, augmentation de la vigilance et diminution de l'appétit.

L'histamine intervient au cours des processus inflammatoires. Toutefois, en raison du peu d'activité de ses antagonistes en clinique, elle n'en est considérée, au moins chez l'homme, que comme un facteur mineur.

Par contre, elle joue un rôle majeur dans les allergies de type I (rhume des foins, piqûres d'insectes, urticaires et surtout, anaphylaxie) au cours desquelles elle est plus ou moins massivement libérée par un processus réaginique (IgE).

5.2. Récepteurs H₂

- au niveau du coeur, effets chronotrope et inotrope positifs
- au niveau de l'estomac, stimulation de la sécrétion acide (voir chapitre 4.17.).

5.3. Récepteurs H₃

Situés au niveau du système nerveux central, les récepteurs H₃ entraînent une inhibition présynaptique de la libération de neuromédiateurs.

Leurs rôles physiologiques et physiopathologiques restent incertains. Les récepteurs localisés dans le noyau vestibulaire pourraient intervenir au cours des vertiges et des vomissements associés.

6. MÉDICAMENTS DU DOMAINE HISTAMINERGIQUE

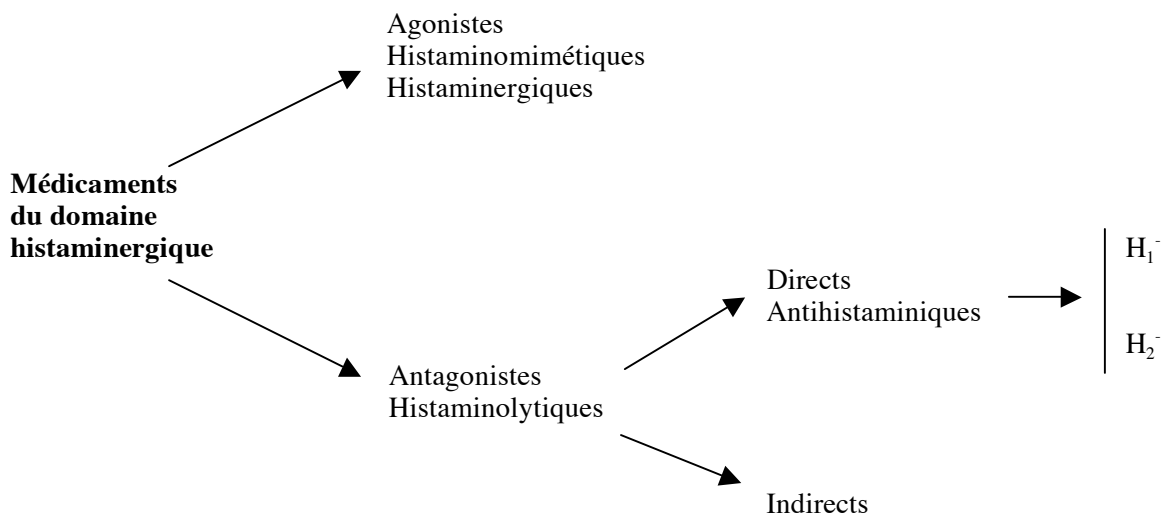


figure 3.9-3 : médicaments du système histaminergique.

6.1. Agonistes ou histaminomimétiques ou histaminergiques

Histaminergiques : substances susceptibles d'entraîner la stimulation des récepteurs histaminergiques.

Elles ont peu d'intérêt en pharmacologie clinique ; certaines sont utilisées en exploration fonctionnelle de la sécrétion gastrique.

La β -histidine (SERC) est un agoniste H_3 , et H_1 faible, utilisé dans les vertiges de MEINIERE.

6.2. Antagonistes ou histaminolytiques

Histaminolytiques : substances susceptibles d'empêcher ou de diminuer les effets de la stimulation des récepteurs histaminergiques.

6.2.1. Antagonistes directs ou antihistaminiques

Antihistaminiques : substances douées d'une affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs histaminergiques.

Antihistaminiques : substances douées d'une affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs histaminergiques.
Ce sont des antagonistes de compétition, des bloquants.

6.2.1.1. Bloquants des récepteurs H_1 ou antihistaminiques H_1

Ce sont des substances de synthèse, comportant un motif chimique commun X-C-C-N, administrables par voie orale ou injectable ou locale (peau). Leurs demi-vies sont variées, de 6 à 36 heures. Ce qui les distingue entre eux, c'est la capacité de franchir ou non, la barrière hémato-méningée.

Les antihistaminiques H_1 bloquent électivement les récepteurs H_1 et laissent libres les récepteurs H_2 . Ils empêchent les effets de l'histamine, mais non sa libération.

Effets périphériques

Ils n'agissent que sur les phénomènes liés à une libération d'histamine :

- au cours des allergies de type I, ils s'opposent à la vasodilatation et à l'œdème (augmentation de la perméabilité des veinules), à la chute de tension et au choc anaphylactique
- de même, ils suppriment les contractions des muscles lisses dues à l'histamine, notamment le bronchospasme.

Ces effets, en clinique, sont plus nets en prévention qu'en curatif.

Effets centraux, variables selon le degré de passage de la BHM

- effet sédatif important, constituant un effet principal ou secondaire selon l'utilisation
- effet anti-émétique, antivertigineux et antinaupathique (contre le mal des transports) ; ces effets sont dus au blocage des influx centripètes au niveau des récepteurs H_1 du noyau vestibulaire et du noyau du tractus solitaire.

En fait, la pharmacologie de ces substances est complexe. Les antihistaminiques H_1^- bloquent aussi en règle d'autres types de récepteurs, sérotoninergiques, adrénergiques α , muscariniques, etc.

On peut schématiquement distinguer :

- les antihistaminiques plus ou moins spécifiques des récepteurs H_1^- , regroupés dans la classe pharmacothérapeutique décrite ici ; il faut cependant se méfier de leurs effets secondaires sur d'autres récepteurs (en particulier des effets atropiniques)
- les substances pour lesquelles les effets antihistaminiques ont des effets secondaires. C'est le cas des neuroleptiques, notamment appartenant à la série chimique des phénothiazines, qui sont principalement des dopaminolytiques (voir chapitre 3.4.) ; la propriété antihistaminique est indépendante de l'effet antipsychotique. Ces composés sont parfois utilisés comme antihistaminiques en tant que sédatifs et hypnotiques, avec le risque d'effets indésirables des neuroleptiques (notamment les dyskinésies).

Les antihistaminiques H_1^- sont des déprimeurs du système nerveux central, même lorsque l'effet antihistaminique n'est que secondaire.

6.2.1.2. Bloquants des récepteurs H_2 ou antihistaminiques H_2

Les antihistaminiques H_2^- bloquent les récepteurs histaminergiques H_2 mais laissent libres les récepteurs H_1^- . Ils ne s'opposent pas à la libération de l'histamine.

Ils suppriment la sécrétion gastrique due à l'histamine ; toutefois cet effet n'est sans doute pas total, au moins dans l'hypothèse dite à une cellule (voir chapitre 4.17.).

6.2.2. Antagonistes indirects

Substances capables de diminuer la quantité d'histamine libérée :

6.2.2.1. Par inhibition de la synthèse

On dispose d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase, la tritoqualine (HYPOSTAMINE®). L'effet préventif dans les allergies de type I (rhume des foins, etc.) est modeste.

6.2.2.2. Par inhibition de la libération

Ce sont des stabilisateurs de membrane (ils agissent sur la libération de multiples autacoïdes).

On les emploie à titre préventif :

- par voie orale dans l'asthme allergique, les allergies digestives et l'urticaire chronique
- par voie locale, dans l'asthme allergique et les allergies oculaires.

Leur efficacité, très individuelle, dépend étroitement de la part occupée par les mécanismes histaminergiques dans la survenue des troubles.

| | | |
|--------------|------------|---------------|
| cromoglycate | LOMUDAL® | asthme |
| | LOMUSOL® | nez |
| | NALCRON® | tube digestif |
| | INTERCRON® | tube digestif |
| | OPTICRON® | œil |
| podoxamide | ALMIDE® | oeil |
| oxatomide | TINSET® | peau |
| kétotifène | ZADITEN® | asthme |

Voir aussi : **Chapitre 4.17.** **Pharmacologie de la sécrétion gastrique**
 Chapitre 4.18. **Antihistaminiques H₁**
 Chapitre 6.3. **Allergie médicamenteuse**

IV PARTIE

PHARMACOLOGIE SPECIALE

CHAPITRE 4.1.

SYMPATHOMIMETIQUES DIRECTS

Adrénaline, Noradrénaline, Isoprénaline, Dobutamine

1. ADRENALINE

L'adrénaline est une substance physiologique, sécrétée par la médullosurrénale et libérée par l'orthosympathique, véhiculée par le sang et agissant sur les récepteurs adrénergiques périphériques.

Il ne sera question ici que de l'adrénaline administrée pharmacologiquement.

1.1. Structure, propriétés physicochimiques

L'adrénaline peut être extraite de surrénales de boeuf ou préparée par synthèse.

C'est une poudre micro-cristalline, blanche, peu soluble dans l'eau, à caractère basique. On l'utilise sous forme de sels (le chlorhydrate par exemple) solubles dans l'eau.

Elle est très sensible à l'oxydation et doit être protégée de l'air et de la lumière ; on conserve ses solutions en verre neutre, en présence d'un antioxydant, le bisulfite de sodium.

1.2. Pharmacocinétique

L'adrénaline est détruite dans le tube digestif et ne peut pas être administrée par voie orale ; elle est absorbée par les muqueuses et par voie sous-cutanée. Elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Elle est captée par les tissus, y est rapidement métabolisée et inactivée par les MAO et la COMT.

1.3. Propriétés pharmacodynamiques

L'adrénaline est un sympathomimétique direct mixte α et β .

1.3.1. Effets cardiovasculaires

- au niveau du cœur, n'existent que des effets β ; l'adrénaline provoque une tachycardie et une augmentation du débit cardiaque (effets chronotrope et inotrope positifs)
- au niveau des vaisseaux, elle entraîne une vasoconstriction dans les territoires α , avec réduction du débit sanguin cutané, muqueux et rénal, et une vasodilatation dans les territoires β avec augmentation du débit sanguin musculaire, mésentérique et hépatique. Les récepteurs β sont plus sensibles à l'adrénaline que les récepteurs α .

L'effet global dépend de la dose, de la voie et de la vitesse d'administration :

- après injection rapide I.V. on observe une hypertension artérielle, immédiate, proportionnelle à la dose, de brève durée, reproductible indéfiniment. Elle est due à l'augmentation du débit cardiaque (β_1) et des résistances périphériques dans les territoires α qui l'emportent sur la vasodilatation dans les territoires β_2 . Les pressions pulmonaires et le débit sanguin cérébral augmentent passivement. L'effet hypertenseur est limité par un réflexe parasympathique (il est plus important après vagotomie ou administration d'atropine)
- après injection S.C. ou en perfusion I.V. lente, la pression artérielle moyenne ne s'élève que modérément ; la pression systolique est augmentée, la diastolique diminuée. En effet, si le débit cardiaque augmente (β_1), les résistances périphériques ont tendance à diminuer, en raison de la plus grande sensibilité des récepteurs β que celles des récepteurs α .

1.3.2. Effets sur les muscles lisses

L'adrénaline entraîne :

- une bronchodilatation ($\beta_2 > \alpha$)
- une inhibition du péristaltisme intestinal avec contraction des sphincters (α et β)
- une mydriase active (α)
- des contractions utérines (α).

1.3.3. Effets métaboliques

L'adrénaline provoque les effets β métaboliques et entraîne une hyperglycémie et une augmentation du taux plasmatique des acides gras libres.

1.3.4. Effets centraux

L'adrénaline ne franchit pas la barrière hémato-méningée et ne possède pas d'effets centraux.

1.3.5. Interactions pharmacodynamiques

- les effets α de l'adrénaline sont inhibés par l'administration préalable d'un adrénolytique α , les effets β par celle d'un adrénolytique β . Tous sont supprimés par l'association des deux types d'adrénolytiques
- sur l'animal entier, l'adrénaline administrée après un adrénolytique α produit une hypotension et non une hypertension : en effet, seuls les récepteurs β restés libres peuvent être stimulés. C'est le phénomène de l'inversion des effets de l'adrénaline
- les effets de l'adrénaline sont potentialisés par les IMAO.

1.4. Indications

L'adrénaline est rarement employée en thérapeutique. Elle est disponible en seringue prête à l'emploi pour les chocs anaphylactiques (piqûres d'hyménoptères, professions exposées, trousse d'urgence, etc.).

1.5. Effets indésirables

1.5.1. Poussée hypertensive

1.5.2. Troubles du rythme cardiaque, fibrillation ventriculaire

C'est le risque majeur (effet bathmotrope positif). Il est commun à toutes les substances possédant des effets β_1 . Il contre-indique ou rend dangereuse leur association avec les produits qui augmentent l'excitabilité myocardique ou sensibilisent le cœur aux effets des catécholamines (certains anesthésiques généraux, hormones thyroïdiennes, etc.).

Toute substance possédant des effets sympathomimétiques β_1 peut provoquer des troubles du rythme cardiaque

1.5.3. Injections sous-cutanées et intramusculaires

Si elles ne sont pas faites avec des solutions suffisamment diluées (au moins 1/200 000), elles entraînent une vasoconstriction intense, source de nécrose ou d'anoxie, favorisant la pullulation de germes anaérobies (gangrène gazeuse).

2. NORADRENALINE

La noradrénaline est le médiateur chimique physiologique du système adrénergique (à l'exception de la médullosurrénale). Seront vus ici, les effets de son administration pharmacologique.

2.1. Origine, structure, propriétés physicochimiques

La noradrénaline est préparée par synthèse. C'est une poudre blanche, facilement oxydable, peu soluble dans l'eau, à caractère basique. Ses sels sont solubles dans l'eau.

2.2. Pharmacocinétique

La noradrénaline est détruite dans le tube digestif.

Après injection intraveineuse, elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée, est très rapidement captée par les tissus et métabolisée par les MAO et la COMT.

2.3. Propriétés pharmacodynamiques

La noradrénaline possède essentiellement des effets α_1 puissants. Ses effets β_1 sont très faibles ; elle n'a pas d'effets β_2 .

2.3.1. Effets cardiovasculaires

L'administration de noradrénaline entraîne une vasoconstriction intense au niveau capillaire (artérioles, sphincters) et post-capillaire.

Chez l'animal entier, il en résulte une augmentation des résistances périphériques et une hypertension artérielle, systolique et diastolique, proportionnelle à la dose, de brève durée. L'hypertension entraîne un réflexe parasympathique qui, en général, surmonte les faibles effets cardiaques ; le rythme cardiaque diminue et le débit cardiaque tend à baisser. La diminution du retour veineux va dans le même sens. Les débits viscéraux locaux (reins, viscères) s'abaissent.

2.3.2. Effets cardiaques et autres effets α_1 de la noradrénaline

Ils sont faibles et ne se manifestent qu'à forte dose. Elle provoque la contraction de l'utérus.

2.3.3. Associations pharmacologiques

Les adrénolytiques α suppriment les effets de la noradrénaline sans les inverser ; les adrénolytiques β ne les modifient pratiquement pas. Les IMAO potentialisent la noradrénaline.

2.4. Utilisation

La noradrénaline a été utilisée en perfusion dans les chocs par vasoplégie. Elle est abandonnée en raison de l'ischémie périphérique et viscérale qu'elle provoque.

3. ISOPRENALINE

3.1. Origine, structure, propriétés physicochimiques

L'isoprénaline est la N-isopropylnoradrénaline. Elle est fabriquée par synthèse. C'est une poudre blanche, basique, utilisée sous forme de sels solubles dans l'eau.

3.2. Pharmacocinétique

L'isoprénaline n'est pas absorbée par l'intestin. Son métabolisme est assez rapide, par les mêmes voies que les catécholamines.

3.3. Propriétés pharmacodynamiques

L'isoprénaline n'a pratiquement que des effets β .

3.3.1. Effets cardiovasculaires

L'isoprénaline entraîne les effets chronotrope, inotrope, dromotrope et bathmotrope positifs, augmente le travail et le débit cardiaque (β_1). Elle dilate les vaisseaux, dans les territoires β_2 (musculaires, coronaires, splanchniques) et diminue les résistances périphériques.

Chez l'homme normotendu, la tension artérielle moyenne tend à diminuer, la baisse des résistances périphériques l'emportant sur l'augmentation du débit cardiaque : la tension diastolique diminue.

Chez le sujet hypotendu, au contraire, la tension artérielle moyenne s'élève par augmentation du débit cardiaque.

3.3.2. Effets sur les muscles lisses viscéraux et l'utérus (β_2)

L'isoprénaline entraîne leur relâchement. En particulier, elle provoque une bronchodilatation importante et une inhibition du péristaltisme intestinal. De même, elle relâche l'utérus.

3.3.3. Effets métaboliques (β_2)

L'isoprénaline entraîne une hyperglycémie et une augmentation du taux plasmatique des acides gras libres. Cet effet est moins puissant que celui de l'adrénaline.

3.3.4. Effets centraux

L'isoprénaline ne franchit pas la barrière hémato-méningée et est dépourvue d'effets centraux.

3.3.5. Associations pharmacodynamiques

Les adrénolytiques β suppriment les effets de l'isoprénaline ; les adrénolytiques α ne les modifient pas.

3.4. Utilisation

L'isoprénaline (ISUPREL®) a eu deux types d'indications :

- dans l'asthme, comme bronchodilatateur au cours de la crise ; on lui préfère des agonistes β_2 plus spécifiques
- dans le bloc auriculo-ventriculaire et les bradycardies extrêmes pour ses effets chronotrope et dromotrope positifs.

4. DOBUTAMINE

4.1. Origine, structure

La dobutamine est un dérivé synthétique de la phényléthylamine.

4.2. Pharmacocinétique

La dobutamine n'est administrable que par voie intraveineuse. Sa demi-vie est de deux minutes. Elle est inactivée par méthylation dans le foie.

4.3. Effets pharmacodynamiques

L'effet principal de la dobutamine s'exerce sur les récepteurs β_1 adrénergiques. A une dose inférieure à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$, cet effet est le seul. L'action sur le cœur est essentiellement inotrope positive et dromotrope positive, tandis que la fréquence cardiaque est peu ou pas modifiée. Le débit cardiaque croît. Les résistances périphériques et la tension artérielle sont peu modifiées. La pression ventriculaire diastolique diminue ainsi que la pression pulmonaire. La conduction dans le tissu nodal est accélérée.

A doses croissantes, la dobutamine perd sa spécificité, ses effets sur les récepteurs β deviennent semblables à ceux de l'isoprénaline (effets β_1 et β_2 , avec tachycardie et diminution des résistances périphériques).

Enfin, la dobutamine à très fortes doses stimule les récepteurs α .

4.4. Utilisation

La dobutamine (DOBUTAMINE®) s'utilise exclusivement en perfusion intraveineuse réglée à la demande, à l'aide d'une pompe à perfusion. Le rythme de perfusion permettant d'obtenir une augmentation significative du débit cardiaque est de 2,5 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$.

4.5. Indications

La dobutamine est indiquée dans les chocs cardiogéniques et l'insuffisance cardiaque aiguë (syndromes de bas débit).

4.6. Effets indésirables

- tachycardie et poussée tensionnelle résultent d'un surdosage. Comme pour tout sympathomimétique β_1 , le risque majeur de la dobutamine est l'arythmie ventriculaire
- inconvénients : nausées, céphalées, angor, oppression
- contre-indications : obstacles mécaniques au remplissage ou à l'éjection cardiaques.

| | Injection de Na A | | Injection d'Adrénaline | | Injection d'Isoprénaline | |
|---------------------------|-------------------|-----------------|------------------------|--------------|--------------------------|----------------|
| | Base | | Base | | Base | |
| Débit cardiaque | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Résistances Périphériques | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Tension artérielle | | | | | | |
| systolique | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| moyenne | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| diastolique | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| | | ↑ Noradrénaline | | ↑ Adrénaline | | ↑ Isoprénaline |

figure 4.1.-1 : effets cardiovasculaires de la noradrénaline, de l'adrénaline et de l'isoprénaline - Effets schématiques d'une perfusion intraveineuse lente à la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{mn}$.

Voir aussi : **Chapitre 3.1. Transmission de l'information et messagers**
 Chapitre 3.2. Domaine adrénergique

CHAPITRE 4.2.**INHIBITEURS DES MONO-AMINO-OXYDASES (IMAO)**

Les inhibiteurs des mono-amino-oxydases (IMAO) sont des substances susceptibles de supprimer, *in vitro* et *in vivo*, l'activité enzymatique des mono-amino-oxydases (MAO).

1. PROPRIETES BIOLOGIQUES**1.1. MAO**

Les MAO sont des enzymes intracellulaires (mitochondries). On les trouve dans le système nerveux mais aussi le foie, le tube digestif (protection contre les amines digestives), accessoirement pancréas, rein, myocarde, etc.

Elles catalysent la désamination oxydative de nombreuses mono-amines (elles sont inactives sur les di-amines telle l'histamine) :



On distingue deux types de MAO, A et B, selon l'activité préférentielle pour les substrats :

| MAO A | MAO B |
|---------------|-----------------|
| sérotonine | triptamine |
| noradrénaline | phénylthylamine |
| (dopamine) | dopamine |
| tyramine | tyramine |

1.2. Effets IMAO biochimiques

Le blocage du catabolisme des substrats entraîne leur accumulation (et celle de leurs précurseurs), notamment la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine : les IMAO sont des sympathomimétiques, des dopaminergiques et des sérotoninergiques indirects.

Dans le cas de la tyramine (alimentaire ou catabolite de la tyrosine) le blocage des MAO entraîne une surproduction d'octopamine par la voie normalement accessoire de l'oxydation :

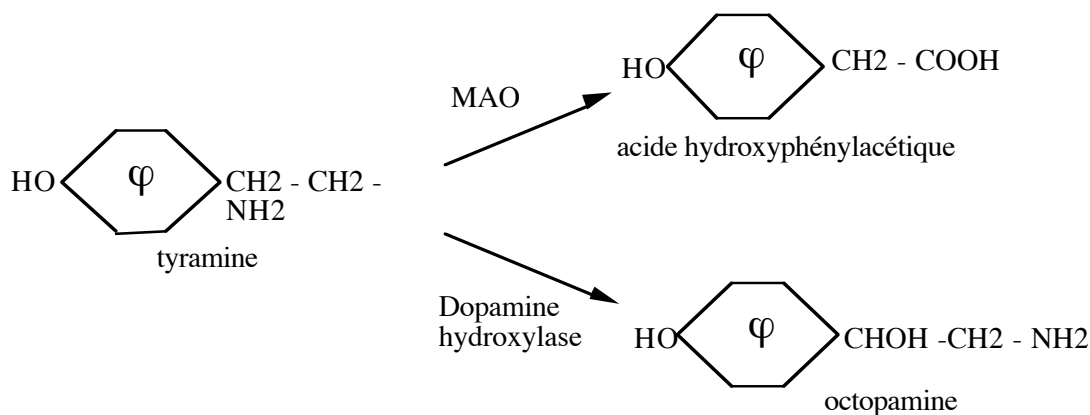


figure 4.2. : métabolisme de la tyramine.

1.3. Cinétique des effets

On distingue deux types d'IMAO selon leur cinétique d'effets :

- les inhibiteurs « irréversibles » ont un effet retardé (jusqu'à deux semaines), mais rémanent jusqu'à la synthèse de nouvelles enzymes (deux semaines)
- les inhibiteurs « réversibles » dont l'effet est rapide et cesse avec leur élimination ; ce sont les seuls utilisés en thérapeutique.

2. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

2.1. Effets psychiques

L'accumulation des médiateurs dans le cerveau entraîne une stimulation psychique (effet psychoanaleptique) portant à la fois sur la vigilance (effet noo-analeptique) et sur l'humeur (effet thymo-analeptique).

2.2. Effet hypotenseur

Il s'agit surtout d'une hypotension orthostatique de mécanisme discuté :

- accumulation d'octopamine se comportant comme un faux transmetteur passif
- effet ganglioplégique (voir chapitre 4.6.) par accumulation de catécholamines dans le ganglion végétatif.

2.3. Effets neurologiques

Ils résultent de l'accumulation de dopamine au niveau du système extrapyramidal, ce qui modifie l'équilibre des faisceaux dopaminergiques et cholinergiques en faveur des premiers (voir chapitre 4.11.).

2.4. Effet hypoglycémiant

Ils résultent d'une sécrétion accrue d'insuline par excès de médiateur au niveau des récepteurs α adrénergiques pancréatiques.

3. INDICATIONS

Les IMAO non spécifiques ont pu être utilisés en pathologie cardiovasculaire, surtout comme antihypertenseurs. Ils présentaient des inconvénients importants notamment des chutes brutales de tension aux changements de position et surtout des poussées hypertensives, brutales et extrêmes, lors d'interactions. Un seul dérivé, l'iproniazide (MARSILID®) est encore proposé comme antidépresseur.

Les IMAO A qui inhibent préférentiellement le catabolisme des amines cérébrales, sérotonine et noradrénaline impliquées dans la régulation de l'humeur, sont utilisées comme antidépresseurs.

Les IMAO B qui inhibent préférentiellement le catabolisme de la dopamine sont utilisées dans le traitement de la maladie de PARKINSON.

| IMAO-A | | IMAO-B | |
|-------------|-----------------------------|------------|------------------------------------|
| moclobémide | MOCLAMINE®, MOCLOBEMINE® | sélégiline | DEPRENYL®, OTRASEL® SELEGILINE® |

4. EFFETS INDESIRABLES

Les IMAO ont la réputation d'être des médicaments dangereux et d'un usage délicat. Cette réputation reste justifiée, même si les produits actuels, surtout les IMAO B, sont mieux tolérés que les anciens dérivés non sélectifs.

4.1. Associations médicamenteuses ou alimentaires

Certaines associations peuvent conduire à une accumulation dangereuse de noradrénaline ou de sérotonine dans l'organisme.

Ces interactions concernent les sympathomimétiques même mineurs et des aliments. Certains aliments contiennent en effet de la tyramine : celle-ci s'accumule. Or, elle possède des propriétés sympathomimétiques indirectes suffisantes pour entraîner des accidents. La tyramine étant catabolisée par les deux formes de MAO, l'emploi d'inhibiteurs spécifiques minore ce danger.

4.1.1. Hypertension paroxystique et vasoconstriction périphérique

Elles comportent un risque d'accident cardio-vasculaire brutal. Elles peuvent être provoquées par une association à un sympathomimétique même mineur, mais aussi par des aliments riches en tyramine ou caféine dont la liste est longue (fromages fermentés, foie, saucisses, chocolat, banane, avocat, bière, certains vins, café, thé, etc.).

4.1.2. Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est du à l'association à un autre médicament sérotoninergique, comme les antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de ce médiateur et les triptans (voir chapitre 3.5.), mais aussi des morphiniques (dextrométorphane, péthidine) et les sels de lithium.

4.1.3. Autres interactions médicamenteuses

De nombreuses autres interactions médicamenteuses s'expliquent par l'effet inhibiteur des IMAO sur les enzymes microsomiales. La liste des médicaments dont les effets peuvent être éventuellement potentialisés, est également très longue (l'accent est mis particulièrement sur les dépresseurs centraux). Il convient donc d'être particulièrement prudent, de vérifier la licéité de l'association envisagée et de mettre systématiquement le malade en garde.

4.2. Autres effets indésirables

De nombreux autres effets indésirables peuvent être entraînés plus ou moins fréquemment par les IMAO, notamment hépatites, polynévrites, hypotension orthostatique, impuissance, constipation, difficultés de miction, etc.

| | | |
|----------------------------|----------------------|---|
| <u>Voir aussi :</u> | Chapitre 3.1. | Transmission de l'information et messagers |
| | Chapitre 3.2. | Domaine adrénérgique |
| | Chapitre 3.4. | Domaine dopaminérgique |
| | Chapitre 3.5. | Domaine sérotoninérgique |

CHAPITRE 4.3.**ADRENOLYTIQUES β , β BLOQUANTS**

Les adrénolytiques β (ou β bloquants) bloquent les récepteurs adrénergiques β , tout en laissant libres les récepteurs α .

1. STRUCTURE CHIMIQUE GENERALE

Les adrénolytiques β sont des substances de synthèse dont la structure chimique est proche de celle des sympathomimétiques β (voir chapitre 3.3.).

2. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES GENERALES

La pharmacodynamie des adrénolytiques β associe deux types d'effets : ceux qui sont en rapport avec les récepteurs β et ceux qui en sont indépendants.

2.1. Effets des adrénolytiques β liés aux récepteurs β

Les adrénolytiques β sont soit des antagonistes parfaits, soit des agonistes partiels.

2.1.1. Effets β bloquant

Le blocage des récepteurs β est responsable des effets suivants :

2.1.1.1. Effets hémodynamiques

- au repos :

- au niveau du coeur, le tonus orthosympathique de base est supprimé (leur administration est équivalente à une dénervation orthosympathique). Ce tonus étant faible, les effets sont modestes. On obtient des effets chronotrope et inotrope négatifs (bradycardie modérée et réduction de la force d'éjection systolique). Il en résulte une chute discrète du débit cardiaque et une diminution du travail cardiaque ; par suite, les besoins et la consommation en oxygène du coeur s'abaissent (il y a vasoconstriction coronaire réflexe, ce qui diminue l'apport en oxygène devenu excédentaire)
- au niveau des vaisseaux, les effets β de l'orthosympathique (et des catécholamines) sont supprimés (les effets α sont favorisés), il s'ensuit une augmentation discrète des

- résistances périphériques et, en particulier, une vasoconstriction périphérique et coronarienne
- d'une manière globale, la tension artérielle, soumise aux variations opposées du débit cardiaque et des résistances périphériques est peu modifiée ; le débit coronaire diminue nettement par les deux mécanismes
- lors de la mise en jeu de l'orthosympathique :
 - en cas d'efforts ou d'émotions, les adrénolytiques β protègent le cœur contre la stimulation des nerfs orthosympathiques et la décharge d'adrénaline médullosurrénale
 - ainsi, il y a minoration de l'accélération du cœur, des augmentations de la contractibilité cardiaque, du travail cardiaque et de la consommation en oxygène. La tolérance à l'effort est diminuée
 - chez l'hypertendu : ils entraînent une baisse de la tension artérielle dont le mécanisme est sans doute complexe :
 - abaissement du débit cardiaque, mais il paraît faible ou contingent
 - abaissement de la sécrétion de rénine, mais le parallélisme n'est pas strict entre celui-ci et l'efficacité thérapeutique
 - diminution du tonus vasopresseur par effet central
 - blocage présynaptique de la libération de médiateur.Le réflexe postural reste préservé (effet α).

2.1.1.2. Effets cardiaques non hémodynamiques

- effet dromotrope négatif : en supprimant le tonus orthosympathique, les adrénolytiques β ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire
- effet bathmotrope négatif : les adrénolytiques β empêchent l'effet bathmotrope positif des catécholamines et préviennent les arythmies qu'elles sont susceptibles de provoquer.

2.1.1.3. Effets sur les muscles lisses viscéraux

Les adrénolytiques β favorisent les effets orthosympathiques α et parasympathiques qui sont exagérés au niveau :

- des bronches (riches en récepteurs β) : bronchoconstriction
- de l'intestin : augmentation du péristaltisme
- de l'utérus : augmentation de la contractilité.

2.1.1.4. Effets métaboliques

Les adrénolytiques β empêchent les effets métaboliques des catécholamines (lipolyse, glycogénolyse musculaire), mais non la glycogénolyse hépatique chez l'homme.

2.1.1.5. Effets sur la sécrétion de rénine

Les adrénolytiques β diminuent la sécrétion de rénine par le rein (blocage des récepteurs β rénaux responsables de cette sécrétion lors de la stimulation de l'orthosympathique).

2.1.1.6. Effets centraux

Les effets du blocage β central sont mal connus : diminution du tonus vasopresseur, intervention dans des manifestations neurologiques (migraines, tremblements) ou psychiatriques (dépressions).

2.1.2. Effet β stimulant

Certains adrénolytiques β possèdent une efficacité non nulle, bien que très inférieure à celle de l'isoprénaline et des sympathomimétiques parfaits.

Ce sont à la fois des β bloquants et des sympathomimétiques β directs : ce sont donc des agonistes partiels :

- au repos, ils substituent leur propre effet sur les récepteurs au tonus orthosympathique : ils influencent donc peu l'état de base (ils sont peu bradycardisants et ont peu d'effet sur les muscles viscéraux)
- lors de la mise en jeu de l'orthosympathique, ils protègent contre la stimulation des nerfs orthosympathiques et la décharge d'adrénaline.

2.1.3. Cardiosélectivité

Les adrénolytiques β peuvent se distinguer selon leur affinité respective pour les deux sous-catégories de récepteurs β :

- certains ont une affinité équivalente pour les récepteurs β_1 et β_2
 - d'autres ont une affinité supérieure pour les récepteurs β_1 ; ils sont dits « cardiosélectifs ».
- Leurs effets sur les muscles lisses sont relativement moins importants.

Etant donné que certaines indications sont liées aux récepteurs β_1 et certains effets indésirables aux récepteurs β_2 , ceci peut être parfois un avantage. Cependant, il n'en est pas ainsi dans tous les cas, et la cardiosélectivité ne paraît pas déterminante en terme d'efficacité, si elle peut accroître la tolérance chez certains sujets. Toutefois, il ne s'agit que d'une sélectivité qui disparaît lorsque les posologies augmentent et l'intérêt de cette caractéristique ne doit pas être surestimé.

2.2. Effets des adrénolytiques β indépendants des récepteurs β

Les composés β bloquants possèdent d'autres propriétés pharmacodynamiques qui n'ont plus rien à voir avec les récepteurs adrénergiques.

Il s'agit de l'effet « stabilisant de membrane », résultant d'une diminution des échanges ioniques transmembranaires (cet effet se rapproche de celui des anesthésiques locaux).

Son intensité dépend du dérivé en cause.

2.2.1. Effet inotrope négatif

Diminution de la force des contractions cardiaques et donc du débit cardiaque, par action dépressive directe sur la fibre myocardique, même au repos.

2.2.2. Effet anti-arythmique

Certains composés peuvent s'opposer, à fortes doses, à la naissance des rythmes anormaux ou de contractions ectopiques par action directe sur le tissu myocardique (indépendamment du système nerveux autonome).

Cette propriété les rapproche des anti-arythmiques.

3. UTILISATION

| D.C.I. | Nom de marque | β^+ | Cardiosélectivité |
|--------------------|--|-----------|-------------------|
| Nadolol | CORGARD® | - | - |
| Nebivolol | NEBILOX TEMERIT® | - | - |
| Propranolol | AVLOCARDYL®, HEMIPRALON® | - | - |
| Sotalol | SOTALEX® | - | - |
| Tertatolol | ARTEX® | - | - |
| Timolol | COSOPT®, DIGAOL®, GAOPTOL®, MODUCREN®, NYOGEL®, NYOLOL®, OPHTIM®, PILOBLOQ®, TIMABAK®, TIMACOR®, TIMOCOMOD®, XALACOM® | - | - |
| Béfunolol | BENTOS® | + | - |
| Cartéolol | MIKELAN® | + | - |
| Oxprénolol | TRASICOR® | + | - |
| Pindolol | VISKEN®, VISKALDIX® | + | - |
| Aténolol | BETATOP®, TENORDATE®, TENORETIC®, TENORMINE® | - | + |
| Bétaxolol | BETOPTIC KERLONE® | - | + |
| Bisoprolol | CARDENSIEL® CARDIOCOR® DETENSIEL LODOZ® SOPROL WYTENS® | - | + |
| Céliprolol | CELECTOL® | - | + |
| Métoprolol | LOGIMAX LOGROTON® LOPRESSOR® SOLOKEN® SELOZOK® | - | + |
| Acébutolol | SECTRAL® | + | + |

figure 4.03.-1 : adrénolytiques β .

Le tableau précédent mentionne les spécialités quelles que soient leurs formes et leurs indications. Certaines sont des génériques sous nom de marque. Il existe de plus de nombreux génériques sous DCI.

4. INDICATIONS

4.1. Dystonies neurovégétatives hypersympathotoniques

Ces états qui s'observent surtout chez l'adulte jeune, comportent anxiété, oppression, tachycardie sinusale de repos, palpitations, etc. s'accroissant au moindre effort ou aux émotions (« névrose cardiaque »). Ils seraient en rapport avec un hyperfonctionnement orthosympathique, ce qui explique l'efficacité des β bloquants, au moins sur les symptômes.

4.2. Hyperthyroïdies

Les hormones thyroïdiennes sensibilisent le tissu cardiaque aux effets des catécholamines. Les troubles cardiaques des hyperthyroïdies peuvent donc être combattus par les β bloquants. Ce traitement n'a évidemment pas d'action sur l'hyperthyroïdie, mais permet de restituer des conditions hémodynamiques acceptables.

4.3. Troubles du rythme cardiaque

Les β bloquants sont d'autant plus efficaces dans les troubles du rythme cardiaque, que ceux-ci sont dus à (ou sont majorés par) une hyperactivité sympathique. On les utilise préventivement dans la maladie de BOUVERET ou le syndrome de WOLFF-PARKINSON-WHITE.

4.4. Angine de poitrine

En diminuant la consommation en oxygène, et surtout en évitant son augmentation lors des efforts ou des émotions, les adrénolytiques β adaptent les besoins du coeur aux possibilités d'apport des coronaires. Ils constituent un traitement préventif des crises d'angor.

4.5. Infarctus du myocarde

L'administration en urgence d'un adrénolytique β peut prévenir l'apparition de troubles du rythme à la période aiguë. Ils ont un effet préventif prouvé cliniquement sur les morts subites après infarctus et sur les récidives.

4.6. Cardiomégalies obstructives

Dans cette affection, une hypertrophie de la paroi de la chambre de chasse ventriculaire s'oppose à l'éjection systolique. Les β bloquants, en diminuant la puissance myocardique, diminuent l'obstacle formé lors de la contraction musculaire.

4.7. Hypertension artérielle

Les adrénolytiques β sont avec les diurétiques, le traitement de première intention de l'hypertension artérielle essentielle banale.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur reste discuté entre :

- abaissement du débit cardiaque, mais il paraît faible ou contingent
- abaissement de la sécrétion de rénine, mais le parallélisme n'est pas strict entre celui-ci et l'efficacité thérapeutique
- diminution du tonus vasopresseur par effet central
- blocage présynaptique de la libération de médiateur.

L'abaissement des chiffres tensionnels est obtenu au bout de 1 à 4 semaines.

4.8. Insuffisance cardiaque

Paradoxalement, les β bloquants, qui sont contre-indiqués en général dans l'insuffisance cardiaque car ils diminuent la force des contractions cardiaques, peuvent améliorer les formes évoluées en diminuant le travail cardiaque et augmenter la survie.

4.9. Glaucome

Après administration locale, les β bloquants abaissent la tension intra-oculaire par diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse. C'est le traitement de première intention du glaucome.

4.10. Migraine

Les adrénolytiques β sont actifs dans la prévention des crises de migraine si leur mode d'action reste indéterminé.

4.11. Autres indications

D'autres indications sont proposées pour les β bloquants, mais leur mécanisme d'action n'est pas clair, alors que leur efficacité est inconstante ou discutée :

- tremblement idiopathique ou sénile
- états d'anxiété (contrôle des symptômes comme les tremblements ou les palpitations)
- complications hémorragiques des cirrhoses décompensées.

5. EFFETS INDESIRABLES

5.1. Inconvénients

- limitation de l'adaptabilité à l'effort
- troubles digestifs (diarrhées, poussées ulcéreuses)
- troubles neuropsychiques (asthénies, vertiges, insomnies, troubles du caractère, cauchemars).

5.2. Troubles de la conductibilité cardiaque

- bloc auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif)
- contre-indications :
 - bloc auriculo-ventriculaire pré-existant
 - intoxication par les tonicardiaques (sauf entraînement électrosystolique).

5.3. Défaillance cardiaque

- les β bloquants peuvent précipiter une insuffisance cardiaque latente ou aggraver une insuffisance cardiaque pré-existante
- contre-indication : insuffisance cardiaque pré-existante (sauf par hyperthyroïdie).

5.4. Bronchoconstriction

La bronchoconstriction peut favoriser la survenue de crise d'asthme chez le sujet prédisposé. Le danger, majeur pour les β bloquants purs, est moindre avec les agonistes partiels, et surtout avec les bloquants β_1 sélectifs (la prudence est cependant recommandée).

5.5. Hypoglycémies

Les β bloquants favorisent l'apparition des hypoglycémies en inhibant (partiellement) la glycogénolyse et la lipolyse. Prudence chez les diabétiques traités par les hypoglycémifiants.

5.6. Arrêt brutal du traitement

L'arrêt brusque du traitement par les β bloquants peut être suivi pendant environ deux semaines, de crise subintrantes d'angor, d'un infarctus ou de mort subite. Le danger est d'autant plus marqué que l'état pathologique initial était sévère. Les adrénolytiques doivent donc être supprimés très progressivement.

5.7. Autres contre-indications

Il convient d'éviter, si possible, l'emploi des adrénolytiques β pendant la grossesse. Le blocage des récepteurs utérins β relaxants peut favoriser un accouchement prématuré.

La maladie de RAYNAUD et les artérites constituent également des contre-indications potentielles.

| | | |
|----------------------------|----------------------|---|
| <u>Voir aussi</u> : | Chapitre 3.1. | Transmission de l'information et messagers |
| | Chapitre 3.2. | Domaine adrénergique |

CHAPITRE 4.4.**ACETYLCHOLINE**

L'acétylcholine est le médiateur chimique du système cholinergique. Il n'est question ici que de son utilisation pharmacologique.

1. STRUCTURE, PROPRIETE PHYSICOCHEMIQUES

L'acétylcholine est une base forte, à l'état ionisé dans l'organisme. Les sels sont solubles dans l'eau.

2. PHARMACOCINETIQUE

L'acétylcholine est détruite dans le tube digestif et ne peut être employée que par voie parentérale. Après injection, elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée et est très rapidement hydrolysée par les cholinestérases.

3. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Ses effets pharmacodynamiques sont brutaux mais très brefs :

- à doses faibles, l'acétylcholine provoque les effets muscariniques :
 - au point de vue hémodynamique : après injection IV rapide, hypotension (par vasodilatation et diminution du débit cardiaque) ; après IM ou perfusion, peu de modifications (en raison de la destruction rapide et des réflexes compensateurs) ; en IA, vasodilatation dans le territoire correspondant
 - contraction des muscles lisses, myosis et hypersécrétion fugaces
- à doses fortes, l'acétylcholine entraîne les effets nicotiques (tachycardie, hypertension, mydriase) qui sont mieux mis en évidence si les récepteurs muscariniques ont été préalablement bloqués par un parasympholytique
- l'acétylcholine est en clinique dépourvue d'effets sur les muscles striés dans les conditions habituelles d'utilisation. Son injection intra-artérielle entraîne la contraction des muscles squelettiques correspondants.

En ce qui concerne les associations, l'acétylcholine est potentialisée par les anticholinestérasiques. Ses effets muscariniques sont supprimés par les parasympholytiques et ses effets nicotiniques par les ganglioplégiques.

4. UTILISATION

Les propriétés bradycardisantes et vasodilatatrices de l'acétylcholine ont pu être utilisées en thérapeutique. En raison de la brutalité et de la brièveté des effets, elles ne le sont pratiquement plus.

L'acétylcholine (MIOCHOLE®) peut être utilisée par voie locale pour obtenir un myosis au cours de la chirurgie oculaire.

5. ACETYLCHOLINOMIMETIQUES DIRECTS UBIQUITAIRES

Seuls les dérivés de la choline méritent une mention.

La carbamoylcholine ou carbachol est très lentement hydrolysée ce qui explique sa longue durée d'action et sa toxicité ; elle a pu être employée en collyre dans le glaucome.

| | | |
|----------------------------|----------------------|---|
| <u>Voir aussi :</u> | Chapitre 3.1. | Transmission de l'information et messagers |
| | Chapitre 3.3. | Domaine cholinergique |

CHAPITRE 4.5.**PARASYMPATHOMIMETIQUES DIRECTS****Muscarine, Pilocarpine**

Les parasympathomimétiques directs sont des substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs cholinergiques des effecteurs du parasympathique. Ils reproduisent donc les effets de l'excitation du parasympathique.

1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES GENERALES

Les parasympathomimétiques directs entraînent les effets muscariniques.

- au niveau du cœur, l'action porte surtout sur les oreillettes et le tissu nodal :
 - effet chronotrope négatif (ralentissement du rythme)
 - effet inotrope négatif (diminution de la force des contractions)
 - effet dromotrope négatif (ralentissement de la conduction, risque de bloc auriculo-ventriculaire)
- au niveau des muscles lisses viscéraux : contraction avec relâchement des sphincters :
 - intestin (augmentation du tonus et du péristaltisme)
 - bronches (bronchoconstriction), vésicule biliaire, vessie
- au niveau de l'oeil :
 - myosis actif, par contraction du sphincter irien
 - spasme de l'accommodation, par contraction du muscle ciliaire
 - diminution de la tension intra-oculaire, par dilatation du canal de SCHLEMM due à la contraction du muscle ciliaire
- au niveau des glandes exocrines, augmentation de volume des sécrétions
- au niveau des muscles lisses vasculaires, libération de NO par les cellules endothéliales, entraînant une vasodilatation (effet indirect)
- au niveau du SNC (pour les substances qui franchissent la barrière hémato-méningée) tremblements, hypothermie et augmentation des facultés cognitives (récepteurs M1).

2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES GENERALES

- comme vasodilatateurs : en cas d'artérite, l'efficacité porte surtout sur l'élément spasmodique dont l'importance est très discutée
- comme anti-arythmique : en cas de tachycardie supraventriculaire, l'administration rapide de para-sympathomimétique peut ralentir le cœur et rétablir le rythme sinusal
- comme excitants des muscles lisses viscéraux : en cas d'atonie intestinale ou vésicale, notamment post-opératoire
- comme myotique et antiglaucomeux : le glaucome est une augmentation pathologique et permanente de la pression intra-oculaire ; il peut entraîner la cécité. La contraction du muscle ciliaire induite par les parasympathomimétiques élargit la voie de drainage de l'humeur aqueuse vers le canal de SCHLEMM et abaisse ainsi la tension intra-oculaire.

Seule la dernière indication garde une certaine importance.

3. DANGERS ET CONTRE-INDICATIONS

Le surdosage est rarement observé en thérapeutique en raison du mode d'utilisation. Il l'est au cours du syndrome muscarinique d'intoxication par les champignons. Il se traduit par :

- salivation, larmoiement
- nausées voire vomissements, diarrhées
- gêne respiratoire
- besoin d'uriner
- troubles de l'accommodation
- vasodilatation et augmentation de la température cutanée au niveau de la face et du cou
- en cas d'injection IV rapide, hypotension et lipothymies.

Les contre-indications à l'usage des parasympathomimétiques sont :

- l'asthme (en raison de la bronchoconstriction)
- les coronaropathies (en raison de la vasoconstriction coronaire réflexe)
- les ulcères gastroduodénaux (en raison de l'augmentation de la sécrétion gastrique)
- l'hyperthyroïdie (en raison du risque de troubles du rythme cardiaque).

4. UTILISATION

Il existe quelques parasympathomimétiques naturels et de très nombreuses substances de synthèse. Les principaux sont :

4.1. Muscarine

La muscarine est un alcaloïde contenu dans un certain nombre de champignons (particulièrement l'inocybe de PATOILLARD et certains clitocybes). C'est une base forte dont les sels sont solubles dans l'eau. Chimiquement, elle comporte une tête cationique semblable à celle de l'acétylcholine et une chaîne latérale furane (voir chapitre 3.3.).

Pharmacodynamiquement, elle possède des effets muscariniques pratiquement purs. Elle est dépourvue d'effets centraux (elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée). Elle n'est employée que comme réactif pharmacologique en vue d'identifier les récepteurs muscariniques dont elle est l'agoniste électif.

4.2. Pilocarpine

La pilocarpine est l'alcaloïde de *pilocarpus jaborandi*, arbuste d'Amérique du Sud.

C'est une amine tertiaire, basique, dont les sels sont solubles dans l'eau.

C'est un agoniste partiel. Ses effets principaux sont muscariniques ; ils prédominent au niveau des sécrétions (sueur, hypersalivation) et de l'oeil. La pilocarpine possède aussi des effets nicotiques plus discrets (expliquant la possibilité de tachycardie et d'hypertension par libération d'adrénaline) et centraux (excitation).

La pilocarpine est employée en collyre à des concentrations de 0,5 à 4 %, sous forme de base (collyres huileux) ou de sels, chlorhydrate et nitrate (collyres aqueux). C'est un traitement du glaucome, dont le traitement de première intention sont les bêta-bloquants.

Par voie orale, elle est indiquée dans les hyposialies. Les utilisations comme expectorant (asthme) ou sudorifique (maladies infectieuses) sont désuètes. En art vétérinaire, elle sert de purgatif et de vermifuge.

4.3. Arécoline

L'arécoline est l'alcaloïde de la noix d'Arec, fruit d'*areca catechu*, palmier de Malaisie.

C'est une amine tertiaire, basique, dont les sels sont solubles dans l'eau. Ses effets principaux sont muscariniques. Les effets nicotiques et surtout centraux sont cependant assez marqués.

L'arécoline n'est que rarement employée en collyre comme antiglaucomateux. En art vétérinaire, c'est un purgatif et un vermifuge. Sous le nom de bétel, la noix d'Arec est répandue en Asie du sud-est, comme masticatoire et euphorisant.

4.4. Carbamoylcholine

La carbamoylcholine a une action préférentielle sur les muscles lisses viscéraux.

Son indication élective est donc les atonies intestinale ou vésicale (0,25 à 1 mg *per os* ou SC).

4.5. Acétyl- β -méthylcholine ou méthacholine

A l'inverse des corps précédents, la méthacholine possède des propriétés muscariniques pratiquement pures. Elle n'est que lentement hydrolysée par les cholinestérases. Elle est active par voie orale et possède une durée d'action prolongée.

4.6. Acéclidine

L'acéclidine est une substance de synthèse proche de l'arécoline.

Elle n'est employée qu'en collyres à des concentrations allant de 0,5 à 4 %. Son efficacité est comparable à celle de la pilocarpine.

| | | |
|---------------------|----------------------|---|
| Voir aussi : | Chapitre 3.1. | Transmission de l'information et messagers |
| | Chapitre 3.3. | Domaine cholinergique |

CHAPITRE 4.6.**PHARMACOLOGIE DU GANGLION VEGETATIF****1. TRANSMISSION GANGLIONNAIRE DE L'INFLUX NERVEUX**

La transmission de l'influx nerveux au niveau du ganglion végétatif est complexe (figure 4.6.-1).

La stimulation du récepteur nicotinique entraîne l'apparition d'un potentiel d'action postsynaptique (« *fast epsp : excitatory postsynaptic potential* »), suivi de modulations :

- potentiel inhibiteur lent (« *slow ipsp* »), par stimulation de récepteurs M₂ postsynaptiques par l'acétylcholine, mais aussi d'une cellule intercalaire dopaminergique
- potentiel excitateur lent (« *slow epsp* »), par stimulation de récepteurs M₁ postsynaptiques par l'acétylcholine
- potentiel excitateur tardif (« *late slow epsp* »), dû à l'intervention de peptides (substance P, etc.) cotransmetteurs.

Plusieurs neurones présynaptiques font relais avec un seul neurone postsynaptique.

2. EXCITOGANGLIONNAIRES

Les agonistes des récepteurs nicotiques des ganglions végétatifs (acétylcholinomimétiques nicotiques ganglionnaires) constituent les excitoganglionnaires.

2.1. Propriétés pharmacodynamiques

Ils entraînent les effets nicotiques :

- dans une première phase, l'effet porte sur les ganglions parasympathiques : on observe les effets muscariniques
- dans une seconde phase, l'effet porte sur les ganglions orthosympathiques : on observe les effets adrénérergiques.

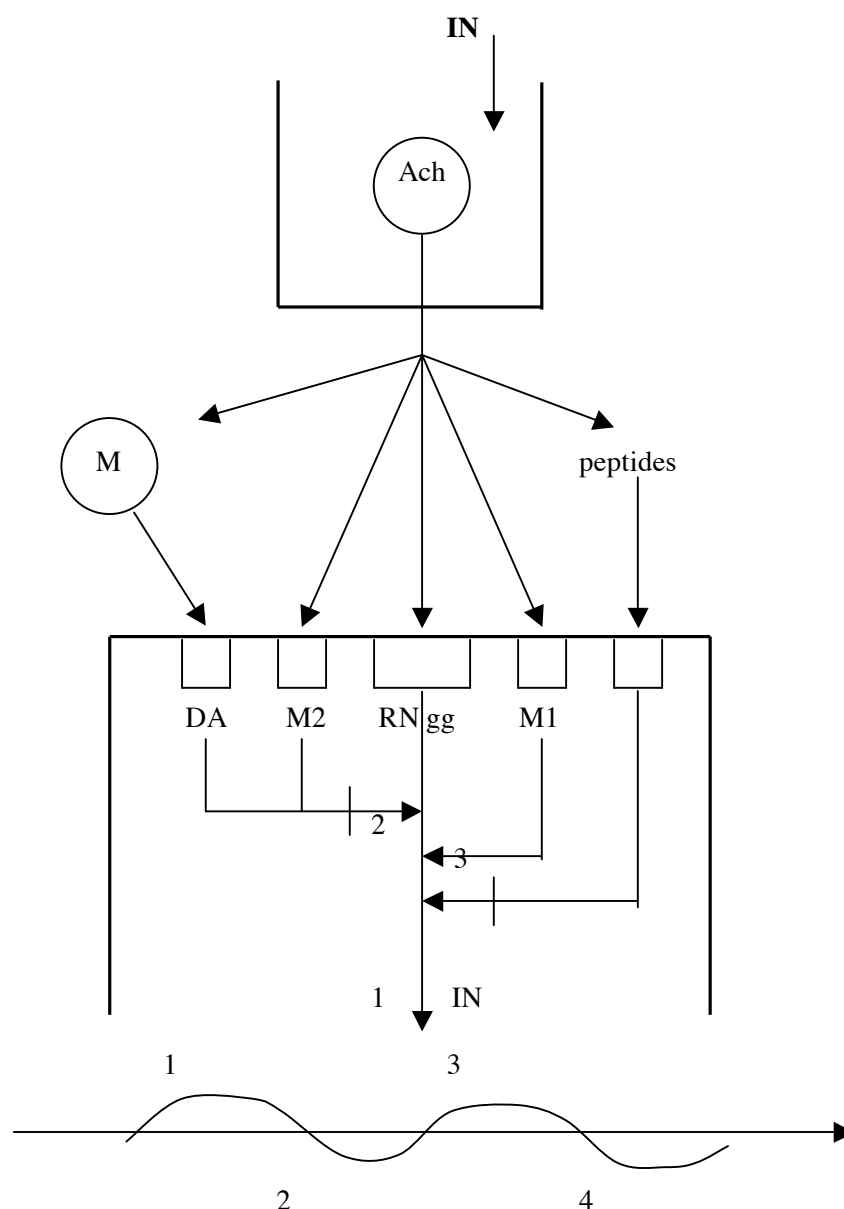


figure 4.6-1 : transmission de l'influx nerveux au niveau du ganglion végétatif - IN influx nerveux, ACh acétylcholine, RNgg récepteur nicotinique ganglionnaire, M récepteurs muscariniques, DA récepteurs dopaminergiques, 1 epsp excitatory postsynaptic potential, 2 ipsp inhibitory postsynaptic potential, 3 slow epsp, 4 slow ipsp.

Les effets de ces substances sont en réalité complexes, car la stimulation des récepteurs nicotiques est suivie d'un blocage de la transmission de l'influx nerveux : aux effets nicotiques succèdent les effets ganglioplégiques.

2.2. Nicotine

La nicotine est l'alcaloïde du tabac (*nicotiana tabacum*, solanacée). C'est un liquide brun, alcalin, hydrosoluble.

La nicotine est le type des excitoganglionnaires.

2.2.1. Pharmacocinétique

La nicotine est rapidement absorbée par les muqueuses et même, à travers la peau. Elle franchit la barrière hémato-méningée. Elle est en majeure partie dégradée par le foie. Elle passe en quantité appréciable dans le lait.

2.2.2. Propriétés pharmacodynamiques

2.2.2.1. Effets neurovégétatifs

La nicotine n'agit que sur les ganglions végétatifs. C'est le type des acétylcholinomimétiques directs nicotiniques ganglionnaires ou excitoganglionnaires : elle entraîne les effets nicotiniques :

- à la phase excitoganglionnaire précoce, elle provoque de manière fugace bradycardie, hypotension, vomissements, augmentation du péristaltisme intestinal, augmentation des sécrétions (ces effets sont supprimés par l'atropine ; ils sont dus à la stimulation préférentielle des neurones postganglionnaires du parasympathique, ce sont donc les effets muscariniques)
- à la phase excitoganglionnaire tardive, elle entraîne tachycardie, hypertension, relâchement des muscles intestinaux et vésicaux, augmentation de la glycémie et du taux des acides gras libres. Ces effets sont supprimés par les adrénolytiques ; ils sont dus à la stimulation des neurones postganglionnaires de l'orthosympathique, ce sont donc les effets adrénérgiques).

Ces effets excitoganglionnaires sont abolis par les ganglioplégiques. La répétition des administrations provoque une tachyphylaxie atteignant dans l'ordre les deux phases.

A doses toxiques, le bloc de transmission par dépolarisation apparaît, on observe alors les effets ganglioplégiques.

2.2.2.2. Effets respiratoires

La nicotine excite les chémorécepteurs sensoriels sinocarotidiens et cardioaortiques. Il en résulte une polypnée réflexe.

2.2.2.3. Effets musculaires striés

Les effets de la nicotine sur les récepteurs nicotiniques musculaires sont similaires à ceux exercés sur les récepteurs nicotiniques ganglionnaires : excitation puis bloc par dépolarisation. Ces récepteurs sont cependant relativement peu sensibles. La nicotine provoque des fasciculations musculaires et à forte dose une paralysie.

2.2.2.4. Effets centraux

La nicotine provoque, par stimulation des centres nerveux, tremblements (parfois même convulsions), vomissements, sécrétion d'hormone post-hypophysaire.

A doses toxiques, elle déprime le centre respiratoire.

2.2.3. Utilisation

La nicotine est utilisée en thérapeutique dans le sevrage tabagique.

Elle s'administre en patchs cutanés ou en chewing-gum afin de maintenir une imprégnation de l'organisme, permettant ainsi d'éviter les symptômes désagréables de la privation sans absorption concomitante de substances plus nocives. En même temps, le patient se déshabitude

de fumer. Cette utilisation peut entraîner les effets indésirables de la nicotine. Le patient ne doit pas fumer sous peine de surdosage dangereux en nicotine.

2.2.4. Intoxications

2.2.4.1. Intoxications aiguës

Elles s'observent :

- lors de l'emploi des insecticides (accidents, suicides) pour les formes graves
- chez les fumeurs (novices) pour les formes légères.

En raison de la tachyphylaxie, la tolérance est d'autant plus élevée que le sujet est plus fumeur.

La nicotine est une des substances les plus toxiques : la dose létale pour l'adulte non fumeur serait de 60 mg et, en raison de la rapidité de l'absorption, la mort peut survenir en quelques minutes. En clinique, on observe :

- nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées
- sueurs froides, lipothymies, confusion
- faiblesse musculaire
- tachycardie, hypertension
- polypnée.

Dans les cas graves, la phase terminale est marquée par prostration, collapsus, parfois convulsions, troubles du rythme et gêne respiratoire. La mort survient par arrêt respiratoire (dépression centrale et paralysie musculaire).

Le traitement est purement symptomatique (la nicotine est rapidement détruite) : la réanimation respiratoire est essentielle. En cas d'ingestion, lavage d'estomac avec une solution de permanganate de potassium (1/10 000).

2.2.4.2. Intoxications chroniques

Les intoxications chroniques par la nicotine s'observent chez les fumeurs. Le tabagisme est une véritable pharmacodépendance comportant une dépendance psychique assez forte, un syndrome d'abstinence désagréable et surtout une tolérance marquée. Les effets nocifs du tabac dépendent de nombreuses substances (carbures cancérigènes, oxyde de carbone, etc.).

Le tabac contient de 0,5 à 0,8 % de nicotine, dont seulement une fraction, variable selon la technique utilisée, est absorbée. La nicotine semble surtout responsable de l'anorexie et des effets cardiovasculaires (tachycardie, palpitations, élévation de la tension artérielle, vasoconstriction des extrémités) du tabac. La tachyphylaxie explique les propriétés particulières de la cigarette du réveil (exonération, anorexie). La tolérance (par induction enzymatique et augmentation de la destruction) permet d'atteindre des doses élevées sans présenter les troubles du fumeur novice.

2.3. Autres substances excitoganglionnaires

Les alcaloïdes excitoganglionnaires ne sont plus utilisés en clinique et n'ont d'intérêt que comme cause d'intoxications.

| | |
|------------|----------------|
| lobeline | lobelie enflée |
| cicutine | ciguë |
| pelletière | grenadier |

Des substances de synthèse (diméthylphénylpipérazinium) servent de réactifs pharmacologiques.

3. GANGLIOPLEGIQUES

Les antagonistes de compétition des récepteurs nicotiques des ganglions végétatifs (acétylcholinolytiques directs ou anticholinergiques ganglionnaires) constituent la classe des ganglioplégiques.

Ils empêchent le passage de l'influx nerveux centrifuge au niveau des ganglions végétatifs des deux systèmes. Tout se passe comme s'il y avait une dénervation végétative : les organes retournent à leur fonctionnement basal et sont soustraits à l'influence des systèmes nerveux autonomes. Les tonus, les réflexes et les régulations disparaissent.

Au niveau des vaisseaux, la suppression du tonus orthosympathique vasopresseur est suivie de la dilation des artérioles. Les réflexes vasopresseurs, en particulier le réflexe de posture, sont abolis. La dilatation des veines entraîne une stase périphérique et une diminution du retour sanguin.

Au niveau du cœur, où le tonus vagal est prédominant, on observe une tachycardie gênant le remplissage cardiaque par réduction de la diastole. De ces effets, il résulte une baisse du débit cardiaque.

La tension artérielle tend à diminuer (baisse des résistances périphériques et du débit cardiaque), surtout en position debout (hypotension orthostatique) où elle peut même s'effondrer dangereusement (inhibition du réflexe de posture). Les débits viscéraux locaux, en particulier cérébraux et rénaux, diminuent par chute de la pression de perfusion.

Le tonus des muscles lisses viscéraux diminue et il ne persiste que leurs contractions propres. Le péristaltisme intestinal est réduit, le côlon et l'estomac sont dilatés et se vident difficilement. La vessie est distendue et s'évacue mal. L'accommodation oculaire est paralysée.

Les sécrétions, en particulier salivaires et sudorales, sont tariées, mais la sécrétion gastrique n'est que diminuée.

Les ganglioplégiques ont été utilisés en thérapeutique comme antihypertenseurs. Mais, ce sont des produits dangereux dont les principaux effets indésirables sont logiquement des chutes de tension brutales et excessives (parfois suivies d'ictus cérébral ou d'infarctus du myocarde), un iléus paralytique, une rétention aiguë d'urines, une impuissance, etc. En raison de ceux-ci, ils sont abandonnés. La seule utilisation restante est l'hypotension contrôlée en anesthésiologie.

| | | |
|---------------------|----------------------|---|
| Voir aussi : | Chapitre 3.1. | Transmission de l'information et messagers |
| | Chapitre 3.3. | Domaine cholinergique |

CHAPITRE 4.7.**CURARES**

Les curares sont des substances capables de bloquer la transmission de l'influx nerveux au niveau des récepteurs de la plaque motrice du muscle strié.

Ils provoquent ainsi une paralysie musculaire sans modifier la conduction nerveuse ; ils n'empêchent pas la contraction musculaire par stimulation directe.

Cette définition est classique depuis Claude BERNARD.

1. ORIGINE ET STRUCTURE

Les curares naturels sont produits par plusieurs espèces de plantes et de lianes tropicales. Ils sont employés en Amérique du Sud comme poisons de flèche. Ils sont connus en Europe depuis le XVII^e siècle et l'étude pharmacologique en a été faite par Claude BERNARD. Ce n'est cependant qu'à partir de 1940 que l'on a pu identifier les principes actifs. Jusque là, on ne disposait que de produits indigènes classés selon les récipients les contenant, en curares enalebasse, curares en pots et curares en tubes de bambou !

Il existe une grande variété de structure pour les curares naturels. La substance de référence est la d-tubocurarine. C'est une grosse molécule contenant deux ammoniums quaternaires. L'activité curarisante a été retrouvée pour une série de cations quaternaires, ammoniums, sulfoniums, phosphoniums, etc.

Elle n'est cependant importante que lorsque la molécule en comprend deux, séparés par une distance adéquate (figure 3.3.-7). A partir de l'identification et de l'isolement des curares naturels, il a été possible de fabriquer des substances de semi synthèse puis des corps synthétiques actifs de même configuration.

Sur le plan pharmacologique, il existe deux types de curares : les acétylcholinocompétitifs et les acétylcholinomimétiques.

2. CURARES ACETYLCHOLINOCOMPÉTITIFS

Synonymes : pachycurares, curares non dépolarisants, curarimimétiques.

2.1. Propriétés pharmacodynamiques

2.1.1. Mécanisme d'action

Les curares acétylcholinocompétitifs possèdent une affinité pour le récepteur nicotinique musculaire, mais sont dépourvus d'efficacité. Ce sont des antagonistes de compétition pour l'acétylcholine.

Les inhibiteurs des cholinestérases sont des antidotes des curares acétylcholinocompétitifs. Ils permettent l'accumulation au niveau de la synapse du médiateur qui, par compétition, chasse le curare des récepteurs.

2.1.2. Curarisation

- au niveau du muscle, la curarisation évolue classiquement en trois stades :
 - la « paralysie » de BREMER est une simple hypotonie. Les récepteurs des motoneurons γ sont en effet les premiers intéressés par le blocage. La contraction volontaire reste possible
 - la « paralysie » de VULPIAN est caractérisée par la disparition de la motricité volontaire alors que persiste la possibilité de faire contracter le muscle par excitation électrique du nerf
 - la « paralysie » de BERNARD traduit la curarisation complète : le muscle ne peut plus se contracter ni volontairement, ni par excitation électrique du nerf. Le blocage se situant au niveau des récepteurs, il reste cependant toujours possible de provoquer une contraction par excitation directe des fibres musculaires.

| Paralysie | Effet clinique | Excitation du nerf | Motricité volontaire | Tonus | Excitation du muscle |
|-----------|----------------|--------------------|----------------------|-------|----------------------|
| BREMER | Hypotonie | + | + | 0 | + |
| VULPIAN | Paralysie | + | 0 | 0 | + |
| BERNARD | Paralysie | 0 | 0 | 0 | + |

- au niveau de l'organisme, la curarisation est progressive et suit toujours le même ordre. Les premiers muscles atteints sont ceux de la face (les signes les plus précoces de curarisation sont la diplopie et le ptosis), puis ceux du larynx, de la nuque et les masticateurs (difficulté d'élocution, chute de la mâchoire et de la nuque). Les membres sont ensuite atteints en commençant par les extrémités et par les fléchisseurs, puis les intercostaux et les abdominaux (respiration diaphragmatique et relâchement abdominal). Le diaphragme est le dernier muscle atteint ; la mort survient par arrêt respiratoire d'origine périphérique.

2.1.3. Autres effets

2.1.3.1. Effet ganglioplégique

Les récepteurs nicotiniques ganglionnaires sont apparentés aux récepteurs nicotiniques musculaires, mais non identiques. Les curares sont capables de les bloquer, mais l'effet ganglioplégique est moins important que l'effet curarisant.

Il est plus ou moins intense selon les composés. Ganglioplégiques et curares sont en effet chimiquement apparentés. Dans la série des méthoniums, c'est le nombre d'atomes de carbone

séparant les deux fonctions ammoniums quaternaires qui oriente les effets dans un sens ou dans l'autre (figure 3.3.-7 : chapitre 3.3).

2.1.3.2. Effet histamino-libérateur

Certains curares peuvent entraîner une libération d'histamine dont les effets cliniques sont plus ou moins marqués (voir chapitre 3.9.).

2.1.3.3. Effets centraux

Les ammoniums quaternaires ne franchissent pas la barrière hémato-méningée et n'ont pas de propriétés centrales. Ce ne sont pas des anesthésiques : la conscience est conservée, le sujet paralysé est « un vivant enfermé dans un mort ». Ils n'abolissent pas les sensations ni les perceptions sensorielles. Ce ne sont pas des analgésiques, ils ne suppriment pas la douleur.

2.2. Curarisation par voie générale

Les curares étant des ammoniums quaternaires, leur absorption digestive est pratiquement nulle. Ceci oblige à les utiliser par voie intraveineuse.

2.2.1. Utilisation

La d-tubocurarine est le curare naturel historique. Malheureusement, elle est nettement ganglioplégique et hypotensive aux doses thérapeutiques et de plus histaminolibératrice.

On utilise des curares de synthèse :

| | |
|---------------|-----------|
| Atracurium | TRACRIUM® |
| Cisatracurium | NIMBEX® |
| Mivacurium | MIVACRON® |
| Pancuronium | PAVULON® |
| Rocuronium | ESMERON® |
| Vécuronium | NORCURON® |

2.2.2. Indications

- en anesthésiologie par voie intraveineuse, pour obtenir un relâchement musculaire complet pendant une durée importante. Ils sont en particulier employés avec les barbituriques qui entraînent un relâchement musculaire médiocre. Leur emploi permet de diminuer les doses d'anesthésiques
- tétanos et intoxication par la strychnine ; la curarisation permet de supprimer les contractures musculaires et d'éviter la mort par spasme laryngé au cours d'une crise tonique.

2.2.3. Effets indésirables

La curarisation est une technique dangereuse qui ne doit être employée que par des spécialistes avertis.

2.2.3.1. Paralyse respiratoire

Elle n'est que la conséquence de l'efficacité. Il est indispensable de pouvoir intuber et ventiler le malade et de disposer d'antidotes. En cas de paralysie respiratoire persistante, la ventilation artificielle doit être maintenue jusqu'à l'élimination du produit. On peut administrer un inhibiteur des cholinestérases (néostigmine, édrophonium) en tant qu'antidote (mais ils peuvent aggraver une hypotension ou un bronchospasme).

2.2.3.2. Collapsus

Par ganglioplégie, après injection trop rapide d'une trop forte dose, surtout avec la d-tubocurarine.

2.2.3.3. Libération d'histamine

Peut se manifester par un choc, une hypotension ou un bronchospasme.

2.2.3.4. Interactions médicamenteuses

Les curares acétylcholinocompétitifs sont potentialisés par les :

- anesthésiques généraux : éther surtout, carbures halogénés à un degré moindre
- antibiotiques : aminosides, polypeptides, tétracyclines. Ces antibiotiques ont des propriétés curarisantes propres lorsqu'ils sont employés en poudre sur une séreuse comme le péritoine. Ils potentialisent les curares, même lorsqu'ils sont employés par voie générale. Il faut donc être prudent dans leur prescription avant et pendant l'intervention.

La myasthénie est une contre-indication absolue à l'utilisation des curares.

3. CURARES ACÉTYLCHOLINOMIMÉTIQUES

Synonymes : leptocurares, curares dépolarisants.

3.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les curares acétylcholinomimétiques possèdent une affinité et une efficacité pour les récepteurs nicotiques musculaires. Ils provoquent la stimulation des récepteurs et la dépolarisation de la membrane postsynaptique. Mais leur action persiste, la membrane reste dépolarisée donc inexcitable : c'est un bloc par dépolarisation.

Les anticholinestérasiques accumulent de l'acétylcholine, elle-même dépolarisante : ils aggravent donc le bloc.

3.2. Curarisation

La paralysie est précédée d'une phase transitoire de fasciculations musculaires intéressant surtout le tronc et l'abdomen (stimulation initiale des récepteurs).

La curarisation prédomine sur les muscles du cou, des bras et des jambes et est moins marquée au niveau de la face.

3.3. Utilisation

3.3.1. Décaméthonium

Le décaméthonium n'est pas employé en thérapeutique, mais possède un intérêt théorique : c'est le plus curarisant des méthoniums pour une chaîne de 10 atomes de carbone séparant les ammoniums quaternaires, à comparer avec les 5 ou 6 des méthoniums ganglioplégiques.

3.3.2. Suxaméthonium ou succinylcholine

Le suxaméthonium (CELOCURINE®) est un curare de synthèse : c'est le diester de l'acide succinique. Il est très rapidement hydrolysé par les cholinestérases synaptiques et sériques en succinylmonocholine, qui est un curarisant faible, puis, plus lentement, en acide succinique et en choline. L'effet curarisant est limité par cette hydrolyse : après injection intraveineuse, il est maximum en 2 minutes et disparaît au bout de 5 minutes.

C'est un excitoganglionnaire à doses élevées et un histaminolibérateur.

On l'emploie par voie IV à la dose de 100 μ g à 1 mg/kg chez l'adulte (CELOCURINE®). La posologie optimale est variable selon les individus. Il est possible de faire des perfusions pour prolonger l'effet, mais le débit doit être ajusté en permanence selon le degré de relâchement obtenu.

Les effets indésirables consistent en une hyperkaliémie (potentiellement dangereuse chez l'insuffisant rénal), une bradycardie (effet muscarinique) et surtout la possibilité d'une hyperthermie maligne avec spasmes musculaires liée à une libération de calcium intracellulaire chez des sujets prédisposés (le traitement en est le dantrolène).

Chez certains sujets porteurs d'un allèle codant pour des cholinestérases atypiques, le suxaméthonium entraîne une curarisation prolongée et dangereuse (voir chapitre 2.6.).

| |
|--|
| <u>Voir aussi :</u> Chapitre 3.3. Domaine cholinergique |
|--|

CHAPITRE 4.8.**INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES**

Les inhibiteurs des cholinestérases (anticholinestérasiques) empêchent le fonctionnement de ces enzymes, donc l'hydrolyse de l'acétylcholine. Ils permettent son accumulation au niveau des synapses cholinergiques. Puisqu'ils augmentent ainsi la quantité de médiateur mise à la disposition des récepteurs cholinergiques, ce sont des acétylcholinomimétiques indirects.

1. STRUCTURES CHIMIQUES GENERALES

On en distingue quatre catégories, selon les fonctions chimiques actives :

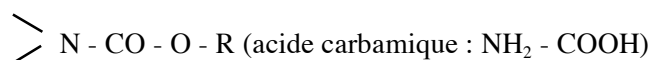
- ammonium quaternaire pur, comportant une tête cationique similaire à celle de l'acétylcholine.

Exemple : édrophonium



- carbamate + amine tertiaire : esters carbamiques d'alcools organiques aminés complexes.

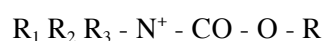
Exemple : physostigmine



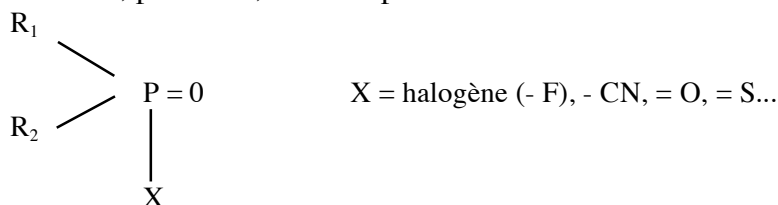
- carbamate + ammonium quaternaire : esters carbamiques d'alcools organiques comportant un azote ionisé.

L'analogie chimique avec l'acétylcholine est étroite.

Exemples : néostigmine, pyridostigmine.



- organophosphorés, esters phosphoriques de structure générale
Exemples : malathion, paraoxon, échothiophate.



2. MECANISME D'ACTION

A côté de leur action acétylcholinomimétique indirecte par inhibition des cholinestérases, certaines de ces substances possèdent aussi une action directe sur les récepteurs cholinergiques.

2.1. Blocage des cholinestérases

Selon l'intensité et la durée du blocage des cholinestérases, on distingue des inhibiteurs réversibles et des inhibiteurs irréversibles.

2.1.1. Inhibiteurs réversibles

- les ammoniums quaternaires purs se fixent uniquement sur le site anionique des cholinestérases, ce qui empêche l'approche de l'acétylcholine. Cette fixation réalise un simple équilibre facilement réversible, la durée d'action est donc brève
- les carbamates se fixent sur les deux sites des cholinestérases, l'amine tertiaire ou quaternaire sur le site anionique, la fonction carbamate sur le site estérasique. Le complexe formé subit une hydrolyse du même type que celle de l'acétylcholine, mais à un rythme beaucoup plus lent ; pendant ce temps, ils empêchent l'approche du médiateur pour lequel ils sont des antagonistes de compétition.

2.1.2. Inhibiteurs irréversibles

Les organophosphorés occupent le site estérasique par formation d'une liaison covalente entre l'atome de phosphore et le site. Cette fixation est stable : sa rupture par hydrolyse est extrêmement lente, voire impossible (il faut alors attendre la synthèse de nouvelles enzymes). D'où l'expression « d'inhibiteurs difficilement réversibles » ou d'« inhibiteurs irréversibles ».

2.2. Effets cholinergiques directs

- les ammoniums quaternaires sont capables de stimuler directement certains récepteurs cholinergiques (analogie avec l'acétylcholine qui réagit aussi bien avec les récepteurs qu'avec les cholinestérases), surtout nicotiques. Cet effet se superpose à la stimulation due à l'excès d'acétylcholine
- les carbamates purs et les organophosphorés sont dépourvus de cette action aux doses usuelles.

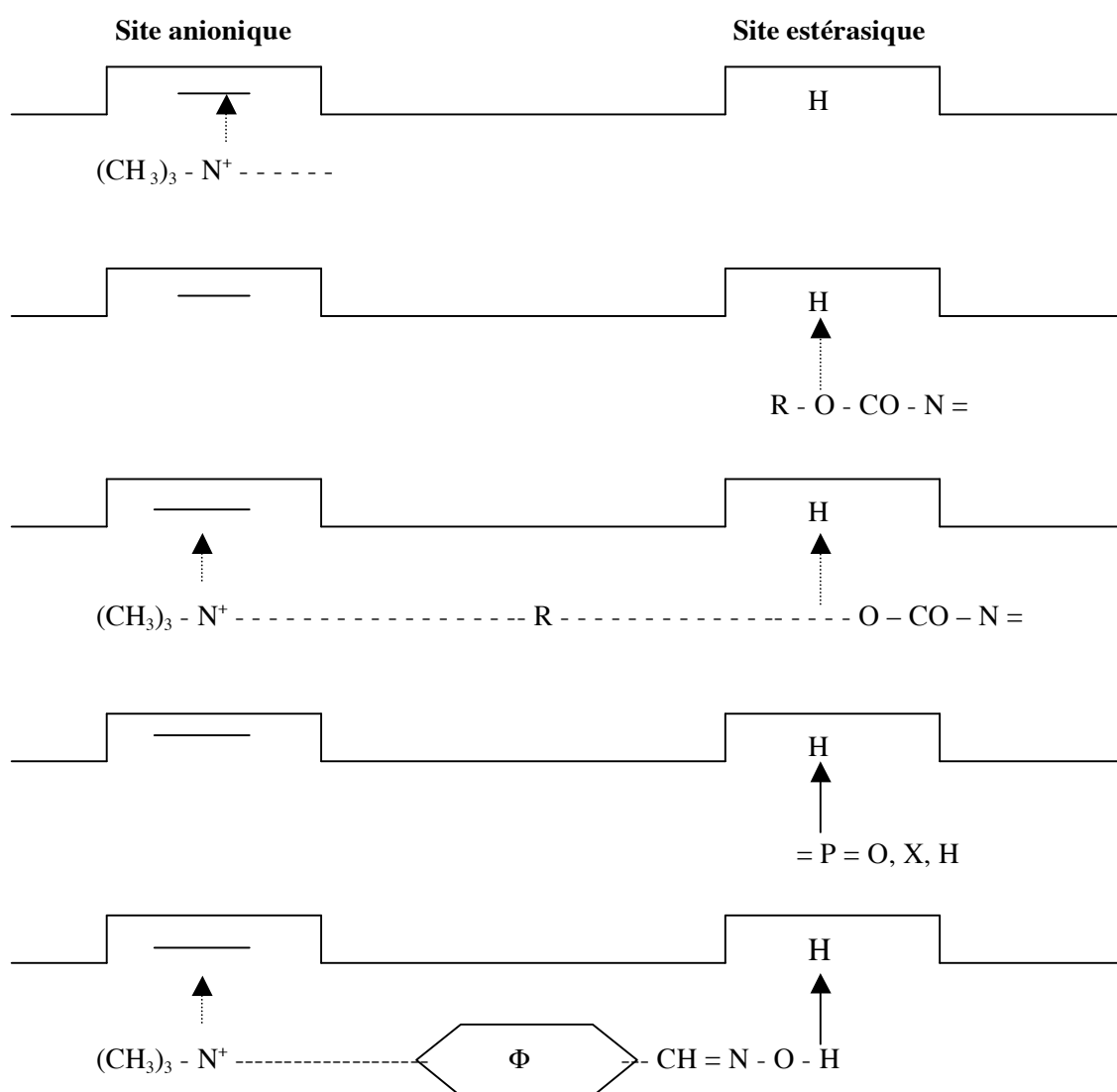


figure 4.8.-1: cholinestérases et anticholinestérasiques - de haut en bas : ammoniums quaternaires, carbamates d'amines tertiaires, carbamates d'ammonium quaternaires, réactivation par le pralidoxime.

3. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Les effets pharmacodynamiques sont ceux qui résultent de la stimulation des récepteurs cholinergiques. Leur profil d'action diffère cependant selon leur structure chimique.

- les ammoniums quaternaires (purs ou carbamates) agissent selon l'ordre préférentiel décroissant :

récepteurs nicotiniques musculaires > récepteurs nicotiniques ganglionnaires
 ➤ récepteurs muscariniques.

L'action est élective au niveau des muscles striés, par un mécanisme mixte, direct et indirect. Ce sont des bases fortes qui ne franchissent pas la barrière hémato-méningée et n'ont pas d'effets centraux.

- les amines tertiaires (carbammates) et les organophosphorés sont électivement actifs sur les récepteurs muscariniques (effets parasympathomimétiques).

Ce sont des bases faibles qui franchissent la barrière hémato-méningée et ont des effets centraux selon l'ordre préférentiel décroissant :

récepteurs muscariniques > récepteurs nicotiniques ganglionnaires
 ➤ récepteurs nicotiniques musculaires et centraux.

La stimulation des récepteurs nicotiniques musculaires peut être suivie d'un bloc ; celle des récepteurs centraux entraîne une excitation, voire des convulsions, suivie d'une dépression et d'un coma.

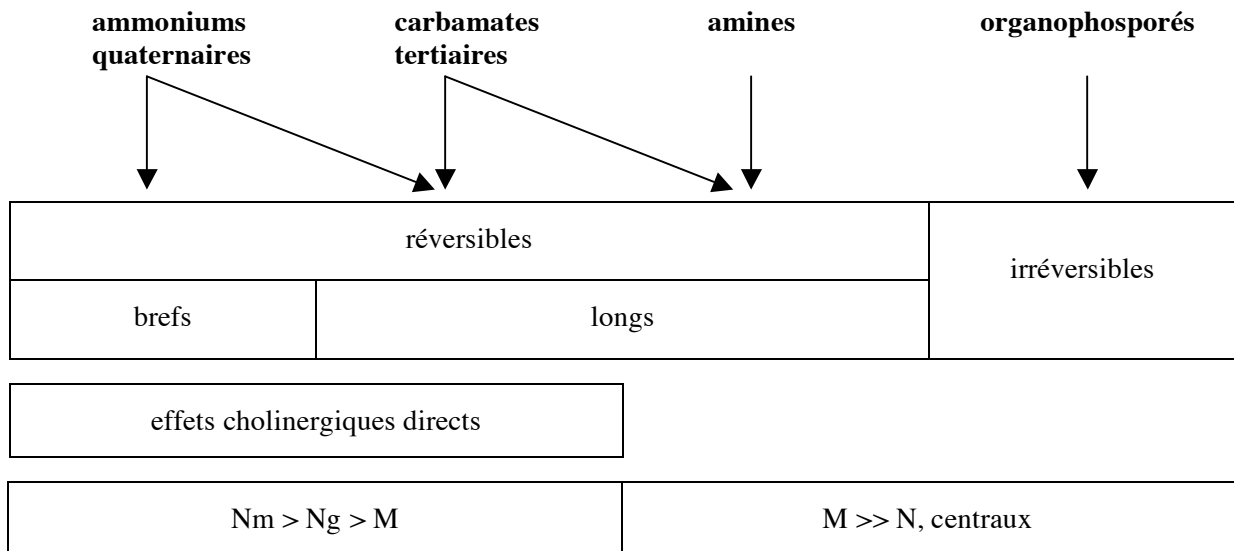


figure 4.8.-2 : propriétés pharmacodynamiques des anticholinestérasiques.

Les inhibiteurs des cholinestérases sont des antagonistes des curares acétylcholinocompétitifs, mais potentialisent les curares acétylcholinomimétiques.

4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES GENERALES

4.1. Au niveau de l'oeil

Comme myotique et antiglaucomateux, l'action est plus puissante et surtout plus prolongée, que celle des parasympathomimétiques directs.

4.2. Au niveau des muscles lisses viscéraux

Pour combattre les atonies intestinales et vésicales, notamment post-opératoires.

4.3. Au niveau des muscles striés

Dans la myasthénie, au cours de laquelle il existe une difficulté à la transmission de l'influx nerveux entre le nerf moteur et la plaque motrice (la nature de ce « bloc myasthénique » est vraisemblablement immunologique. Il entraîne une diminution du nombre des récepteurs

disponibles de la plaque motrice). Il est cependant possible de la surmonter par un excès d'acétylcholine, d'où l'intérêt des inhibiteurs des cholinestérases.

Dans les accidents dus aux curares acétylcholinocompétitifs.

5. UTILISATION

5.1. Ammoniums quaternaires purs

L'édrophonium (TENSILON®) est une substance de synthèse d'action brève et puissante, essentiellement nicotinique musculaire, utilisée comme réactif pharmacologique et, par voie IV comme agent de diagnostic de la myasthénie (amélioration du trouble musculaire).

5.2. Carbamates d'amines tertiaires

L'ésérine ou physostigmine est l'alcaloïde de la fève de Calabar (*physostigma venenorum*).

C'est l'ester carbamique d'une amine alcool tertiaire, l'éséroline. Elle est facilement absorbée par les muqueuses et dégradée presque complètement dans l'organisme. Elle passe la barrière hémato-méningée.

Ses effets prédominent sur les récepteurs muscariniques à faibles doses (bradycardie, hypotension, myosis, augmentation du péristaltisme intestinal, bronchoconstriction.) A fortes doses, elle a des effets nicotiniques (se traduisant par des manifestations de type adrénergique et des fibrillations musculaires). C'est un excitant du système nerveux central.

L'ésérine est utilisée comme réactif pharmacologique. Elle peut aussi être employée en thérapeutique sous forme de collyre. Elle connaît un renouveau comme antidote au cours de certaines intoxications aiguës, vraisemblablement en raison de ses propriétés stimulantes centrales ou dans certains cas, de son effet sur la conduction auriculo-ventriculaire.

5.3. Carbamates d'ammoniums quaternaires

Substances de synthèse, fortement basiques, utilisées sous forme de sels solubles dans l'eau, elles sont absorbées (difficilement) par voie orale et ne franchissent pas la barrière hémato-méningée.

La néostigmine (PROSTIGMINE®) est le chef de file de la série. Elle est utilisée sous forme de bromure (*per os*) ou de méthylsulfonate (voie parentérale). Sa durée d'action est brève (2 à 3 heures). Les indications sont les atonies vésicales ou intestinales, la myasthénie (traitement d'urgence par voie injectable, traitement de fond par voie orale ; les doses utilisées peuvent être élevées en cas de besoin, les effets muscariniques gênants étant neutralisés par l'atropine), les accidents des curares acétylcholinocompétitifs.

La pyridostigmine (MESTINON®) est utilisée sous forme de bromure par voie orale dans le traitement de la myasthénie. Ses effets sont plus prolongés que ceux de la néostigmine.

L'ambénonium (MYTELASE®) est utilisé sous forme de chlorure.

5.4. Organosphosphorés

Les organosphosphorés sont des substances de synthèse, solides ou liquides, très lipophiles et le plus souvent fortement volatiles. Ils sont rapidement et facilement absorbés par toutes les muqueuses (oculaire, respiratoire, digestive, etc.) et même sous forme liquide, à travers la

peau. Ils sont hydrolysés ou oxydés dans l'organisme et les métabolites éliminés dans les urines.

Il existe de très nombreux organosphorés. Leur intérêt n'est pas thérapeutique. On les emploie en effet :

- comme réactifs pharmacologiques, fluostigmine ou di-isopropylfluorophosphate (DFP)
- en thérapeutique, en raison de leur grande toxicité, l'utilisation par voie locale et avec beaucoup de prudence comme collyres antiglaucomateux, est abandonnée
- en agriculture, comme pesticides
- comme toxiques de guerre, les organophosphorés volatils ou trilons sont des gaz de combat, extrêmement puissants. Leur développement est couvert du secret militaire.

5.5. Anticholinestérasiques centraux

La disparition de neurones cholinergiques serait en rapport avec les pertes de mémoire et les difficultés d'apprentissage qui caractérisent la sénescence et, surtout, la maladie d'ALZHEIMER. Un traitement potentiel consisterait donc à accroître la quantité d'acétylcholine présente dans le cerveau.

Les parasymphomimétiques directs centraux (pilocarpine, arécoline), même s'ils passent plus ou moins bien la barrière hémato-méningée, sont mal adaptés en raison de leurs effets périphériques et sont sélectifs (M). Les anticholinestérasiques ne sont pas sélectifs, mais peu passent la barrière hémato-méningée. Le type en est la physostigmine, mais son action est de courte durée et ses effets périphériques sont importants.

Trois composés sont utilisés sous statut de médicament à prescription limitée, la galantamine (REMINYL®), la rivastigmine (EXELON®) et le donépézil (ARICEPT®). Les résultats cliniques sont inconstants, partiels (au mieux une stabilisation) et surtout provisoires.

6. DANGERS

6.1. Inconvénients de type parasymphomimétique

Ils correspondent à la stimulation des récepteurs muscariniques. Ils peuvent être combattus par l'administration d'atropine. Ils sont surtout gênants dans le traitement de la myasthénie qui nécessite parfois de fortes doses.

6.2. Troubles oculaires

Les anticholinestérasiques utilisés en collyre peuvent entraîner céphalées, iritis, congestion et surtout, à la suite de traitement prolongé, cataractes (nécessité d'une surveillance régulière).

6.3. Crise cholinergique

Les « crises cholinergiques » constituent une complication du traitement de la myasthénie par les anticholinestérasiques. L'accumulation excessive d'acétylcholine entraîne la dépolarisation permanente de la plaque motrice ; le muscle est paralysé.

Il peut être difficile de différencier cet état de la parésie due à la maladie ; l'administration d'édrophonium (aggravation de la crise cholinergique, amélioration de la myasthénie) ou de pralidoxime (conséquences inverses), effectuée à proximité d'un matériel de réanimation respiratoire, peut permettre le diagnostic. Dans le cas de crise cholinergique, la posologie de l'inhibiteur doit être réduite.

6.4. Démyélinisation

Certains organophosphorés fluorés (tels le DFP) peuvent en administration chronique (alimentation contaminée) provoquer la démyélinisation des motoneurones de la moelle lombaire.

6.5. Intoxications

L'intoxication par les inhibiteurs de la cholinestérase est peu fréquente, mais d'une haute gravité. Elle n'est que très rarement due à un surdosage thérapeutique par les inhibiteurs réversibles. Aussi aurons-nous en vue essentiellement le cas des organophosphorés.

6.5.1. Circonstances de survenue

L'intoxication par les organophosphorés s'observe chez les ouvriers de fabrication et chez les agriculteurs les utilisant comme insecticides. Il s'agit presque toujours d'accidents facilités par la pénétration rapide et insidieuse des produits par les muqueuses, les blessures et même la peau en cas de contact prolongé.

Les suicides par absorption de solution sont exceptionnels.

6.5.2. Formes cliniques

6.5.2.1. Intoxication aiguë

La rapidité d'installation des troubles (quelques minutes à quelques heures) dépend de la voie d'entrée et de l'importance de la dose :

- signes muscariniques :
 - myosis serré
 - dyspnée par bronchospasme et hypersécrétion bronchique ; sialorrhée, larmoiement
 - crampes douloureuses abdominales, vomissements, diarrhées ; défécations et mictions involontaires possibles
- signes nicotiniques : tachycardie, hypertension artérielle (également d'origine anoxique)
- signes neuromusculaires : crampes, myoclonies et même convulsions, rigidité musculaire gênant la respiration ; dans les cas graves, parésie (bloc par excès d'acétylcholine)
- signes centraux : céphalées, agitation, ataxie et troubles du langage.

La mort survient par défaillance respiratoire (bronchospasme, encombrement, atteinte musculaire périphérique, dépression centrale), en quelques minutes dans les intoxications massives, en quelques heures dans les formes moyennes.

6.5.2.2. Intoxication locale

Des troubles peuvent se manifester au point de contact : oeil, (myosis, spasme de l'accommodation, congestion), appareil respiratoire (gêne), appareil digestif (vomissements, diarrhées, douleurs), peau (fasciculations musculaires), et rester localisés, si la dose est minime.

6.5.2.3. Intoxication chronique

Elle se manifeste par des symptômes centraux (anxiété, troubles mnésiques, état dépressif), respiratoires (dyspnée asthmatiforme), oculaires (myosis, troubles de l'accommodation).

Soupçonnée sur la profession du sujet, elle est confirmée par le dosage des cholinestérases sériques.

6.5.3. Traitement

6.5.3.1. Prophylaxie

Une réglementation du ministère de l'agriculture limite étroitement l'emploi des organosphosphorés (conditionnements, concentrations de solutions, périodes de traitement, etc.). Les précautions d'utilisation (habits spéciaux, interdiction de fumer, orientation par rapport au vent, etc.) doivent être strictement observées.

6.5.3.2. Traitement curatif

La rapidité de l'intervention est un facteur essentiel de pronostic :

- amener le sujet à l'air libre, décontamination par déshabillage et lavage à l'eau
- réanimation respiratoire, essentielle pour assurer la survie par tous les moyens disponibles
- administration d'antagonistes de l'acétylcholine :
 - atropine : à doses massives, 1 à 2 mg IV toutes les dix minutes, qui combat les effets muscariniques et centraux, mais n'a pas d'action sur la paralysie des cholinestérases
 - réactivation des cholinestérases : certaines substances appartenant au groupe des oximes se fixent réversiblement sur le site anionique grâce à une fonction ammonium quaternaire. La fonction oxime réagit alors avec l'organophosphoré qui bloque le site estérasique et l'arrache en l'engageant dans une nouvelle liaison covalente. Le complexe formé n'est uni à l'enzyme que par des forces faibles et est facilement éliminé (figure 4.8.-2). Pour une raison inconnue, ce procédé n'est efficace que s'il est employé précocement. Par la suite, le « vieillissement » de l'enzyme le rend non réactivable.

On utilise le sulfaméthylate de pralidoxime (CONTRATHION®) IV ou en perfusion en urgence, SC ou IM dans les formes chroniques (200 mg à renouveler au bout d'une demi-heure, puis toutes les 4 heures). Il est surtout actif sur les récepteurs nicotiques, mais n'a pas d'action centrale.

| |
|--|
| <u>A voir :</u> Chapitre 3.3. Domaine cholinergique |
|--|

CHAPITRE 4.9.**PARASYMPATHOLYTIQUES**

Par définition, les parasympatholytiques sont des substances douées d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs muscariniques, qu'ils bloquent. Ce sont des antagonistes de compétition de l'acétylcholine.

1. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES GENERAUX**1.1. Effets parasympatholytiques**

Le blocage des récepteurs muscariniques des effecteurs du parasympathique explique la plupart des effets pharmacodynamiques des parasympatholytiques. La sensibilité de chacun des organes varie selon les dérivés.

Les parasympatholytiques diminuent ou suppriment les effets de l'excitation physiologique du parasympathique. Ils suppriment le tonus parasympathique (vagal en particulier) au niveau des organes qui en sont pourvus ; en cas de double innervation, ils libèrent le tonus orthosympathique.

Les parasympatholytiques empêchent les effets muscariniques de l'administration pharmacologique de l'acétylcholine et des parasympathomimétiques.

- au niveau des muscles lisses viscéraux, les parasympatholytiques entraînent une diminution du tonus et des contractions des muscles lisses : bronchodilatation, inhibition du péristaltisme intestinal, relâchement des voies biliaires, de la vessie des uretères
- au niveau des vaisseaux, les effets des parasympatholytiques sont pratiquement nuls puisque physiologiquement il n'existe pas de tonus parasympathique
- au niveau du coeur, ils suppriment le tonus vagal, d'où tachycardie par prédominance du tonus orthosympathique (le débit cardiaque augmente peu ou pas ; la tension artérielle est peu modifiée). Les réflexes cardiomodérateurs (à la suite d'une hypertension ou d'administration de catécholamines) sont inhibés. La conduction auriculoventriculaire est accélérée (l'espace PR est raccourci)
- au niveau de l'oeil, ils entraînent :
 - une mydriase passive (par paralysie du sphincter irien et prédominance du dilateur) et une suppression des réflexes pupillaires, avec photophobie
 - une paralysie de l'accommodation ou cycloplégie (par paralysie du muscle ciliaire)
 - une augmentation de la tension intra-oculaire (par obstruction du canal de SCHLEMM)

- en ce qui concerne les sécrétions, il y a tarissement et assèchement des muqueuses et de la peau ; par ordre de sensibilité décroissante : sécrétions salivaires (effet parasympatholytique le plus sensible), sudorales, bronchiques à un degré moindre, lacrymales, gastriques, pancréatiques, intestinales.

1.2. Autres effets des parasympatholytiques

Les parasympatholytiques bloquent également les autres récepteurs muscariniques :

- au niveau central :
 - ils suppriment les effets des cholinergiques centraux du type oxotrémorine
 - ils diminuent l'hypertonie et les tremblements d'origine extra-pyramidale
 - à fortes doses ce sont des excitants (agitation, désorientation), puis des dépresseurs centraux
- au niveau des ganglions végétatifs, le blocage des récepteurs muscariniques se produit pour des doses ou des modes d'utilisation extra-thérapeutiques.

2. PARASYMPATHOLYTIQUES NATURELS.

Les principaux parasympatholytiques sont des alcaloïdes de plantes de la famille des solanacées : belladone, jusquiame noire, datura stramoine, douce amère, morelle noire.

2.1. Alcaloïdes

2.1.1. Atropine

2.1.1.1. Origine, structure, propriétés physicochimiques

L'atropine est l'ester du tropanol et de l'acide tropique. La fonction ester comportant un carbone asymétrique, l'atropine est un racémique. L'isomère lévogyre est le seul actif. C'est une poudre blanche, peu soluble dans l'eau, à caractère basique (amine tertiaire), dont les sels sont hydrosolubles.

2.1.1.2. Pharmacocinétique

L'atropine est absorbée très rapidement par les muqueuses. Elle est rapidement captée par les tissus où elle est en grande partie transformée. Il n'y a pas d'hydrolyse sérique chez l'homme (ce qui explique sa grande toxicité). Elle traverse le placenta et la barrière hémato-méningée. Elle est éliminée par les urines pour une part sous une forme active.

2.1.1.3. Propriétés pharmacodynamiques

L'atropine est le parasympatholytique type. Son action prédomine sur le coeur, l'intestin, les bronches ; l'oeil est moins sensible (sauf administration locale).

A doses supra thérapeutiques, l'atropine a des effets centraux excitants (agitation, hallucinations, délires), puis dépresseurs (coma).

2.1.1.4. Utilisation

L'atropine est surtout utilisée sous forme de sulfate, par voies orale, parentérale ou locale. La posologie est de 1/4 à 1/2 mg, avec un maximum de 1 mg/jour, chez l'adulte, de 1/16 à 1/2 mg/jour, chez l'enfant.

2.1.1.5. Indications

- comme réactif pharmacologique ; l'atropine est utilisée pour reconnaître la nature muscarinique des récepteurs cholinergiques
- en anesthésiologie (voie parentérale), pour supprimer les réflexes vagues (syncope d'induction) et la sécrétion bronchique ou salivaire (encombrement)
- en gastro-entérologie :
 - comme antidiarrhéique (antipéristaltique et antisécrétoire)
 - comme antisécrétoire (ulcères gastroduodénaux, pancréatites), bien qu'il semble que ces sécrétions ne soient diminuées que pour des doses toxiques
 - comme antispasmodique surtout (constipation spasmodique, colique hépatique, pour faciliter les endoscopies)
- en pneumologie, comme bronchodilatateur et asséchant (asthme, coqueluche) ; cependant, le dessèchement des sécrétions peut être à l'origine d'obstruction
- en cardiologie, dans les troubles du rythme, bradycardie sinusale excessive, blocs auriculo-ventriculaires (infarctus, intoxication par les tonicardiaques)
- en ophtalmologie (collyres), comme mydriatique pour l'examen du fond d'oeil, dans les iritis, iridocyclites, choroïdites, kératites
- dans les intoxications par les organophosphorés (voir chapitre 4.8.).

2.1.2. Hyosciamine

L'hyosciamine est l'isomère lévogyre de l'ester du tropanol et de l'acide tropique, dont l'atropine est le racémique. Elle est deux fois plus active qu'elle, mais est peu usitée.

2.1.3. Scopolamine

La scopolamine est l'ester du scopinol et de l'acide tropique (le scopinol est un dérivé d'oxydation du tropanol). C'est une poudre blanche, basique, dont les sels sont hydrosolubles. Ses effets parasympatholytiques prédominent sur l'oeil et les sécrétions. Elle possède à doses fortes, des propriétés centrales essentiellement dépressives (lassitude, obnubilation, état crépusculaire, diminution du tonus musculaire) et antivertigineuses.

On l'emploie comme antivertigineux et dans le mal des transports. Elle a aussi été préconisée dans l'analyse psychiatrique grâce à l'état crépusculaire qu'elle provoque (« sérum de vérité »).

2.2. Préparation galéniques

2.2.1. Belladone

On utilise les feuilles de la belladone (*atropa belladonna*) qui contiennent de l'hyosciamine et de l'atropine. On en tire :

- la poudre de belladone, de couleur vert thé ; elle contient 0,5 % d'alcaloïdes
- l'extrait de belladone, un extrait alcoolique ferme
- la teinture de belladone, une teinture héroïque au 1/10°, 1 g de teinture contient LV gouttes
- le sirop de belladone dont 20 g correspondent à 1 g de teinture donc à 10 cg de poudre et 2 cg d'extrait.

Ces formes galéniques peuvent entrer dans des préparations magistrales, mais sont également utilisées dans de nombreuses spécialités (le plus souvent et en association). Elles restent parfois employées en pathologie digestive (iléus, colites, etc.) et respiratoires. Leurs propriétés sont similaires à celles de l'atropine.

2.2.2. *Jusquiam*

Les feuilles de jusquiame noire (*hyosciamus niger*) contiennent de l'hyosciamine et de la scopolamine. Les préparations galéniques, poudre de jusquiame, extrait de jusquiame et teinture de jusquiame sont donc plus sédatives que celles de la belladone. Elles sont maintenant très rarement employées.

2.2.3. *Datura*

Les feuilles et les semences de datura (*datura stramonium*) contiennent surtout de la scopolamine. Mais le datura est une plante sauvage et d'ornementation (!) très répandue, dangereuse et pouvant être l'objet d'utilisation toxicomaniaque.

3. PARASYMPATHOLYTIQUES DE SYNTHÈSE

De très nombreux corps de synthèse sont doués de propriétés parasympatholytiques. Beaucoup ont été utilisés ou sont employés en thérapeutique sans que leurs différences d'efficacité et d'intérêt soient bien précisées. Leur structure chimique est très variée et souvent très éloignée de celle des alcaloïdes. On leur donne souvent le nom d'« atropiniques ».

Les amines tertiaires ont des propriétés voisines de celles des substances naturelles. Elles sont bien absorbées par voie orale et douées d'activité centrale à fortes doses.

Les ammoniums quaternaires sont mal absorbés par la muqueuse digestive et la voie orale demande de fortes doses ; les voies parentérales sont plus efficaces, mais moins commodes. Leurs effets parasympatholytiques sont plus prolongés que ceux de l'atropine ; les effets oculaires sont réduits, sauf administration locale. Ils ne passent pas la barrière hémato-méningée et sont dépourvus d'action centrale.

Les ammoniums quaternaires sont moins sélectifs que les amines tertiaires. A fortes doses, ils peuvent bloquer également les récepteurs nicotiniques ganglionnaires (hypotension, constipation, rétention d'urines) et même, plus rarement, musculaires (curarisation) : ils ont des propriétés ganglioplégiques et curarisantes faibles.

Les atropiniques font partie de trois familles pharmacothérapeutiques :

- mydriatiques, en collyres, pour dilater la pupille en vue de l'examen du fond de l'oeil ou en cas d'iritis et d'iridocyclite. Leur action est en général plus brève que celle de l'atropine, ce qui évite une cycloplégie prolongée et désagréable.

| | |
|--------------|--------------|
| homatropine | |
| tropicamide | MYDRIATICUM® |
| cyclopentate | SKIACOL® |

- antispasmodiques : l'utilisation des atropiniques comme antispasmodiques seuls ou en association a considérablement régressé par rapport à celle des substances à action directe sur le muscle lisse (antispasmodiques musculotropes ou papavériniques) en raison de leurs effets indésirables.

| | | |
|--------------------|--------------------|--|
| Indications | urologie | colique néphrétique |
| | gynécologie | dysménorrhées |
| | gastro-entérologie | côlon irritable, colique hépatique, etc. |

| | |
|--------------|---------------|
| dibexivérine | SPASMODEX® |
| tiemonium | VISCERALGINE® |

La principale indication est, à l'heure actuelle, le traitement de l'asthme par voie locale.

| | |
|------------|-------------------------|
| ipatropium | ATROVENT®, BRONCHODUAL® |
| oxitropium | TERSIGAT® |

- antiparkinsoniens : les effets périphériques (parasympatholytiques) des anticholinergiques centraux constituent l'un de leurs inconvénients. Si ces effets sont responsables de l'intérêt thérapeutiques des antiparkinsoniens anticholinergiques, d'autres substances à action centrale (antidépresseurs tricycliques, par exemple) ne possèdent les propriétés parasympatholytiques qu'à titre d'effets secondaires gênants.

4. EFFETS INDESIRABLES

4.1. Inconvénients

La tolérance individuelle aux parasympatholytiques est très variable. Les premiers inconvénients se manifestent dès les doses thérapeutiques (surtout pour les alcaloïdes). Dans l'ordre habituel d'apparition :

- sécheresse de la bouche, désagréable, quasi constante
- troubles de l'accommodation, photophobie
- tachycardie, palpitations
- constipation (voire même chez certains sujets, iléus paralytique)
- difficultés à la miction.

4.2. Contre-indications

Il existe deux contre-indications formelles à l'usage des parasympatholytiques. Omettre de les rechercher préalablement au traitement serait une faute grave :

- glaucome : la poussée d'hypertension intra-oculaire provoquée par les atropiniques peut entraîner la cécité (surtout glaucome à angle fermé)
- affections prostatiques : l'affaiblissement de la force contractile de la vessie peut la rendre insuffisante pour surmonter l'obstacle prostatique, d'où rétention aiguë d'urines.

Les deux contre-indications, glaucome et affections prostatiques, sont valables pour toute substance ayant des propriétés parasympatholytiques, même de faible importance.

4.3. Intoxications

4.3.1. Circonstances de survenue

- intoxications par les solanacées, en particulier par les baies de belladone, relativement fréquentes chez l'enfant
- utilisation toxicomaniaque de datura
- surdosage thérapeutique ou erreur d'administration, rares
- suicide, exceptionnel.

A noter que l'enfant est particulièrement sensible aux effets des parasympatholytiques.

4.3.2. Clinique

- signes parasympatholytiques développés au maximum :
 - peau sèche, brûlante, parfois rash érythémateux ; l'absence de sueur explique l'hyperthermie souvent importante, dangereuse en atmosphère chaude (salle d'opération, pays chauds)
 - sécheresse et irritation des muqueuses, bouche, conjonctive, etc.
 - mydriase extrême, insensible à la lumière, photophobie douloureuse
 - tachycardie, parfois hypertension
 - iléus paralytique, rétention d'urine
- signes centraux évoluant en deux phases :
 - « délire atropinique », confusion, désorientation, incoordination, agitation, délire onirique et hallucinations
 - coma, dépression respiratoire et mort.

Ce tableau typique, donné en particulier par l'atropine, est modifié pour les ammoniums quaternaires par l'absence de signes centraux et la possibilité de collapsus par ganglioplégie.

4.3.1. Traitement

- élimination du toxique par lavage d'estomac ou neutralisation par ingestion de charbon ou de tannates qui précipitent les alcaloïdes en cas d'intoxication par voie orale
- nursing, réhydratation, refroidissement, à la demande
- parasympathomimétiques, antidotes physiologiques (ésérine et pilocarpine ; la néostigmine n'a pas d'effet sur les troubles centraux)
- sédatifs, prudemment, pour combattre l'excitation centrale, sans déprimer la respiration (bromures, chloral, benzodiazépines).

A voir aussi : **Chapitre 3.3.** **Domaine cholinergique**

CHAPITRE 4.10.**DOPAMINE**

La dopamine est le médiateur chimique du domaine dopaminergique et le précurseur *in vivo* de la noradrénaline et de l'adrénaline.

Nous étudierons ici son utilisation pharmacologique.

1. ORIGINE, STRUCTURE, PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

La dopamine est préparée par synthèse chimique. C'est une catécholamine (voir chapitre 3.2.). C'est une poudre blanche, stable en milieu neutre ou acide, mais inactivée en milieu alcalin.

2. PHARMACOCINETIQUE

La dopamine n'est utilisable que par voie intraveineuse. Elle est très rapidement captée par les tissus et métabolisée. Elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée.

3. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

La dopamine administrée pharmacologiquement chez l'homme, ne possède que des effets périphériques. Ces effets sont fugaces (1 à 2 minutes).

3.1. Effets cardiovasculaires

Ce sont les plus importants. Ils résultent, selon la dose administrée, de la stimulation des récepteurs dopaminergiques spécifiques et de celle de certains récepteurs adrénergiques (pour ceux-ci, la dopamine est un agoniste de faible efficacité).

3.1.1. Effets élémentaires

Par ordre de sensibilité décroissante à la dopamine :

- récepteurs vasculaires dopaminergiques : vasodilatation et augmentation du débit sanguin dans les territoires :

- rénaux : c'est l'effet le plus important. Il s'accompagne d'une augmentation de la filtration glomérulaire, de la natriurèse et de la sécrétion de rénine
 - splanchnique, coronarien, basilaire cérébral.
- Ces effets ne sont pas modifiés par les adrénolytiques, mais supprimés par les dopaminolytiques

- récepteurs β adrénergiques : au niveau du coeur (β_1), la dopamine se conduit comme un sympathomimétique mixte ; elle a un effet à la fois direct sur les récepteurs et indirect par libération de noradrénaline. Ces effets sont beaucoup moins puissants que ceux de l'isoprénaline. Le profil en est tout à fait particulier : l'effet inotrope positif est supérieur aux autres effets ; les effets chronotrope positif et bathmotrope positif ne se manifestent que pour des doses plus élevées. De l'augmentation de la force des contractions cardiaques résulte un accroissement du débit cardiaque et une vasodilatation coronaire réflexe. La dopamine n'a des effets β_2 que de très faible importance
- récepteurs α adrénergiques : à fortes doses, la dopamine stimule les récepteurs α adrénergiques et entraîne une vasoconstriction dans les territoires α (peau, muqueuses, veines). Ces effets sont supprimables par les adrénolytiques α . Ils sont d'une puissance inférieure à ceux de la noradrénaline.

3.1.2. Résultante hémodynamique

- à faibles doses (1 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$, au plus chez l'homme), seuls sont sollicités les récepteurs dopaminergiques vasculaires. La vasodilatation entraîne une baisse non compensée des résistances périphériques d'où une hypotension
- à doses moyennes (2 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$), se superpose à l'effet vasculaire précédent, l'effet cardiaque β_1 qui est essentiellement inotrope positif. Le débit cardiaque augmente, les résistances périphériques (territoires rénaux et splanchniques) diminuent. La tension artérielle moyenne ne change pas ou peu (la diastolique peut diminuer, la systolique augmenter). Le rythme cardiaque n'est pas modifié. Le débit sanguin musculaire diminue
- à fortes doses (supérieures à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$), la vasoconstriction dans les territoires α compense la vasodilatation dans les territoires dopaminergiques. Les tensions artérielles moyenne et systolique augmentent. La tension artérielle diastolique est normale. Des extrasystoles peuvent apparaître
- à des doses supérieures à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$, les effets α peuvent surmonter les effets dopaminergiques propres et le débit sanguin rénal diminue.

3.2. Autres effets de la dopamine

- pancréas exocrine : stimulation de la sécrétion
- intestin : la dopamine entraîne par inhibition du système cholinergique, une stase gastrique avec spasme du pyllore et du duodénum, et une constipation.

4. UTILISATION

La dopamine est utilisée en perfusions intraveineuses dans du sérum salé ou glucosé (DOPAMINE®, ampoules de 50 mg à diluer dans 250 ou 500 ml de soluté).

Le débit de la perfusion est réglé à la demande. Il est maintenu au minimum et demande de fréquents réajustements.

5. INDICATIONS

5.1. Chocs

La dopamine présente un profil différent des autres amines dans le traitement des chocs. Elle accroît en effet le débit cardiaque préférentiellement par rapport au rythme ou à l'excitabilité (différence avec l'isoprénaline). Elle respecte la vascularisation des viscères et en particulier du rein (différence avec la noradrénaline).

On peut l'employer dans les chocs à bas débit avec fonction rénale altérée (associée à la correction de l'hypovolémie éventuelle). La perfusion est réglée à la demande. Une surveillance régulière est indispensable. Les résultats cependant sont décevants.

5.2. Insuffisance cardiaque

La dopamine peut être utilisée à doses faibles (0,5 à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) en cas d'asystolie oedémateuse devenue insensible aux tonicardiaques et aux diurétiques. Elle peut provoquer la diurèse et améliorer ainsi la condition cardiaque.

6. EFFETS INDESIRABLES

6.1. Troubles cardiaques

Extrasystoles et même tachycardies paroxystiques dus aux effets β stimulants sont moins fréquents qu'avec l'isoprénaline.

6.2. Troubles digestifs

- nausées, vomissements.

6.3. Interaction

Les IMAO potentialisent la dopamine. L'association doit être évitée ou les doses de dopamine considérablement diminuées (au 1/10 environ).

6.4. Contre-indication

Phéochromocytome (libération possible et brutale de catécholamines par la tumeur).

| |
|---|
| <u>A voir aussi :</u> Chapitre 3.4. Domaine dopaminergique |
|---|

CHAPITRE 4.11.

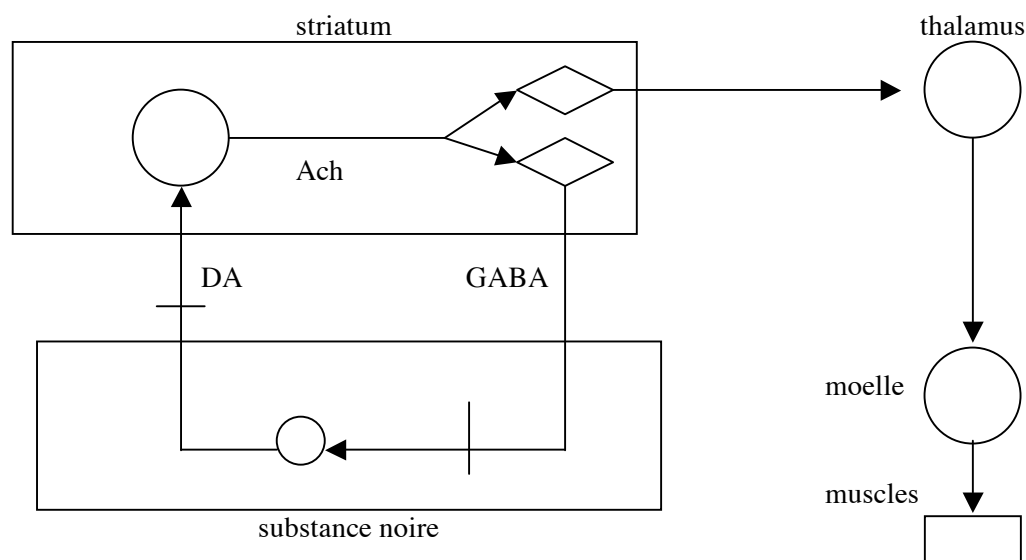
ANTIPARKINSONIENS

Il existe, au sein des noyaux contrôlant le système extra-pyramidal (striatum et substance noire), un équilibre entre trois types de neurones dopaminergique, cholinergique et gaba-ergique.

La substance noire et le faisceau nigro-strié participent à la régulation du tonus musculaire strié et à la coordination des mouvements. Les corps cellulaires sont situés dans la substance noire et leurs récepteurs dans le striatum. Le faisceau nigro-strié ainsi défini est dopaminergique. Ses récepteurs sont de type D1. Leur stimulation provoque des stéréotypies caractéristiques chez l'animal et des dyskinésies chez l'homme.

Dans le striatum la dopamine freine le fonctionnement d'un interneurone cholinergique (le faisceau nigro-strié est inhibiteur). Celui-ci est au contraire excitateur pour un neurone gaba-ergique dont le corps cellulaire est dans le striatum et les terminaisons axonales dans la substance noire (faisceau striato-nigré). Le circuit est bouclé car les récepteurs gaba-ergiques inhibiteurs de ce faisceau striato-nigré sont situés sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques du striatum.

Le système via le thalamus régule les motoneurones. Les interneurons cholinergiques du striatum stimulent les neurones thalamiques qui commandent les motoneurones.



Système extrapyramidal - DA neurone dopaminergique, Ach neurone cholinergique, GABA neurone gaba-ergique, $\oplus \rightarrow$ neurone inhibiteur.

La maladie de Parkinson est due à la disparition progressive des neurones du faisceau nigro-strié. Il en résulte un déficit en dopamine dans le striatum et une rupture de l'équilibre au profit des systèmes cholinergiques et gaba-ergiques. Les syndromes parkinsoniens ont le même mécanisme, mais sont de causes diverses. Les signes cliniques consistent en tremblements, rigidité, akinésie.

Dans la chorée de HUNTINGTON, il y a un déficit du système gaba-ergique, d'où une rupture de l'équilibre en faveur du système dopaminergique (mouvements anormaux).

Le traitement des syndromes parkinsoniens peut faire appel :

- soit à des anticholinergiques centraux qui bloquent les récepteurs des interneurons cholinergiques dans le striatum (voir chapitre 3.3.). Ils sont actifs préférentiellement sur les tremblements. Leur efficacité est moindre que celle de la l-dopa. Leur inconvénient est d'entraîner les effets indésirables des parasympatholytiques (voir chapitre 4.9.)

| | |
|--------------------|---------------------|
| bipéridine | AKINETON® |
| trihexylphényldyde | ARTANE®, PARKITANE® |
| trapotémine | LEPCUR® |

- soit, surtout, à des dopaminomimétiques qui pallient autant que faire se peut le déficit en dopamine tant qu'il n'est pas trop profond.

Pour cela, on peut :

- apporter de la dopamine en excès (l-dopa)
- inhiber le catabolisme de la dopamine (IMAO, COMT)
- stimuler directement les récepteurs dopaminergiques (bromocriptine).

Mais cette stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux peut entraîner des effets indésirables :

- au niveau du système extra-pyramidal, des dyskinésies (rappelant celles qui s'observent en cas de rupture pathologique de l'équilibre en faveur du système dopaminergique, comme dans la chorée, ou expérimentalement les stéréotypies à l'amphétamine)
- au niveau du cortex, des hallucinations et des délires (rappelant les psychoses induites par l'amphétamine).

La l-dopa, franchit les barrières intestinale et hémato-méningée ; elle est transformée dans l'organisme en dopamine.

On peut ainsi suppléer au déficit en médiateur caractéristique de la maladie de Parkinson. Pour éviter d'éventuels effets indésirables dus à la formation de dopamine périphérique et pouvoir augmenter les doses on associe à la l-dopa un inhibiteur de la dopadécarboxylase ne franchissant pas la barrière hémato-méningée, la carbidopa (MODOPAR®, SINEMET®, STAVELO®).

C'est l'antiparkinsonien de premier choix. La l-dopa a profondément transformé l'évolution de la maladie de Parkinson. Malheureusement, au fil du temps l'efficacité de la l-dopa diminue ce qui est attribué à la disparition progressive des récepteurs mais aussi à leur désensibilisation.

Les effets indésirables de la l-dopa sont surtout des dyskinésies qui apparaissent après deux ans de traitement et sont doses-dépendantes, ce qui diminue progressivement l'index thérapeutique. Tardivement, apparaissent des fluctuations brutales et de durée variable entre l'état pathologique et la normalité (*on-off*). Enfin, la l-dopa peut entraîner des troubles psychiques schizoïdes.

Les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine sont surtout utilisés en association avec la l-dopa.

Les IMAO-B bien que non spécifiques sont préférentiellement inhibiteurs du métabolisme de la dopamine ce qui évite les effets indésirables des IMAO dus à l'inhibition du catabolisme des autres catécholamines (voir chapitre 4.2.). On utilise comme antiparkinsonien la sélégiline (DEPRENYL®, OTRASEL®). Elle protège la dopa et pourrait prolonger la durée de son action.

Les inhibiteurs de la cathécol-o-méthyl-transférase (ICOMT) permettraient de stabiliser les taux de dopa et d'éviter les fluctuations chez les malades parkinsoniens évolués (entacapone COMTAN®, tolcapone TASMAR®).

Les dopaminomimétiques directs sont surtout utilisés comme antiparkinsoniens de deuxième intention. Les effets indésirables sont surtout centraux : nausées et vomissements, voire potentiellement dyskinésies, hallucinations et délire.

| | |
|---------------|----------------------|
| bromocriptine | BROMOKIN®, PARLODEL® |
| lisuride | DOPERGINE® |
| pergolide | CELANCE® |
| pramipéxole | SIFROL® |
| ropinirole | REQUIP® |

Tout produit capable de bloquer les récepteurs striataux de la dopamine entraîne des syndromes extra-pyramidaux.

Tout produit capable de stimuler les récepteurs striataux de la dopamine entraîne des dyskinésies, voire des troubles psychiques.

A voir aussi : **Chapitre 3.3.** **Domaine cholinergique**
 Chapitre 3.4. **Domaine dopaminergique**

CHAPITRE 4.14.**BASES XANTHIQUES****Caféine, Théophylline, Théobromine**

Les trois bases xanthiques sont des substances naturelles ne différant chimiquement que par le nombre et la place de groupements méthyles, la caféine (café), la théophylline (thé) et la théobromine (cacao).

La pharmacologie des bases xanthiques est double :

- ce sont des antagonistes de compétition des récepteurs purinergiques A1

Leurs effets sont donc opposés à ceux de l'adénosine :

- effets cardiaques : chronotrope, inotrope et dromotrope positifs
- effets vasculaires rénaux : vasodilatation et effet diurétique
- effets bronchiques : bronchodilatation
- effets centraux stimulants : stimulation du centre respiratoire, insomnie, anxiogène et, à fortes doses, convulsivants

- ce sont aussi des inhibiteurs des phosphodiesterases

Elles inhibent donc le catabolisme de l'AMP_c au niveau de tous les récepteurs où il joue le rôle de second messenger, notamment les récepteurs β -adrénergiques. Les effets précédents, cardiaques, vasculaires et bronchiques, sont renforcés, mais il est difficile de distinguer la part respective des deux mécanismes.

Leurs indications sont :

- traditionnellement l'asthme. La théophylline en était le traitement de fond. Actuellement, elle n'est plus qu'un traitement adjuvant
- la prévention des apnées du nouveau-né et du nourrisson
- la stimulation de la vigilance, notamment en cas de narcolepsie (l'utilisation hors indication médicale est massive !)
- l'utilisation comme diurétique (théobromine) et comme vasodilatateur est obsolète.

Les formes pharmaceutiques sont nombreuses. On utilise de plus en plus les formes retard.

La variabilité individuelle dans le métabolisme est importante et la marge thérapeutique est étroite. Les traitements prolongés doivent être suivis par dosage plasmatique.

Les effets indésirables sont fréquents et parfois graves :

- cardiaques : tachycardie, palpitations, arythmies
- centraux : nervosité, agressivité, insomnie, tremblements.

Le surdosage se traduit par des convulsions, notamment chez l'enfant.

A noter que les bases xanthiques traversent le placenta et passent dans le lait.

L'intoxication est favorisée par l'inhibition enzymatique due aux macrolides ou à la cimétidine.

Les inhibiteurs enzymatiques accumulent les bases xanthiques.
L'intoxication par les bases xanthiques est grave, surtout chez l'enfant.

A voir aussi : **Chapitre 3.6.** **Domaine purinergique**
 Chapitre 4.15. **Inhibiteurs des phosphodiésterases**

CHAPITRE 4.15**INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES****1. PHOSPHODIESTERASES ET LEURS ISO-ENZYMES**

Les phosphodiesterases (PDE) sont des enzymes qui transforment notamment les seconds messagers intracellulaires AMP_c et GMP_c (nucléotides cycliques) en dérivés inactifs non cycliques AMP et GMP.

Il existe schématiquement 7 iso-enzymes, numérotées de PDE1 à PDE7, ayant chacune leurs localisations et leurs substrats particuliers, donc leurs effets spécifiques.

| | | |
|---|--------------------------------------|---|
| 1 | AMP _c et GMP _c | cerveau, cœur, spermatozoïtes |
| 2 | AMP _c et GMP _c | cerveau, cœur, endothélium |
| 3 | AMP _c et GMP _c | cœur, plaquettes, adipocytes, muscle lisse vasculaire |
| 4 | AMP _c | leucocytes, bronches |
| 5 | GMP _c | muscle lisse, corps caverneux |
| 6 | GMP _c | rétine |
| 7 | AMP _c | muscle squelettique, lymphocytes T |

La PDE4 est présente au niveau de toutes les cellules dont le couplage comporte comme second messenger, l'AMP_c. C'est ainsi qu'elle est largement présente dans de nombreuses cellules inflammatoires (associées en particulier à l'asthme). Elle intervient également dans les cellules porteuses de récepteurs β adrénergiques.

La PDE5 est présente dans les cellules musculaires lisses des bronches et des corps caverneux.

L'accumulation d'AMP_c a un effet inhibiteur sur le fonctionnement de ces cellules, elle diminue les processus inflammatoires et lève le spasme musculaire lisse. L'inhibition des PDE4 et 5 a donc un intérêt potentiel dans l'asthme, maladie qui se caractérise par une inflammation et un spasme bronchiques.

2. INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

Le développement d'inhibiteurs spécifiques de chacune des iso-enzymes aurait un grand intérêt, en particulier de ceux de la PDE4 dans l'inflammation. Pour le moment, on ne connaît en thérapeutique que des inhibiteurs non spécifiques, les bases xanthiques et quelques inhibiteurs spécifiques.

2.1. Bases xanthiques

Les bases xanthiques (voir chapitre 4.14.) inhibent toutes les iso-enzymes des phosphodiésterases. Elles entraînent les effets β adrénergiques (effets chronotrope et inotrope positifs, vasodilatation, bronchodilatation). Leurs effets dans l'asthme sont dus à la superposition de cette inhibition des phosphodiésterases et de ses effets adrénergiques avec le blocage des récepteurs purinergiques A1. On voit que les deux mécanismes vont dans le même sens, mais il est difficile de distinguer leurs parts respectives.

2.2. Inhibiteurs de la PDE3

Amrinone, Enoximone, Milrinone.

Leur intérêt vient de leurs effets sur le cœur et le muscle lisse vasculaire :

- effet inotrope positif (renforcement des contractions cardiaques)
- vasodilatateur.

Ils sont indiqués dans l'insuffisance cardiaque.

Leurs effets secondaires sont en relation avec leur effet pharmacodynamique :

- arythmie, hypotension
- nausées, vomissements, diarrhées
- céphalées.

2.3. Inhibiteurs de la PDE5

La stimulation sexuelle entraîne dans les corps caverneux une libération de NO. Le NO y active la guanylate-cyclase qui transforme la guanosine-triphosphate en guanosine-monophosphate-cyclique (GMP_c). Ce second messenger induit le relâchement des muscles lisses des corps caverneux, ce qui entraîne l'afflux sanguin responsable de l'érection.

La GMP_c est détruite dans les corps caverneux par la phosphodiésterase de type 5 (PDE5).

Les inhibiteurs sélectifs de cette iso-enzyme entraînent ainsi une augmentation prolongée des concentrations en GMP_c dans les corps caverneux, dans la mesure où il s'en forme, ce qui ne se produit qu'en cas de stimulation sexuelle. En quelque sorte, ils potentialisent le NO.

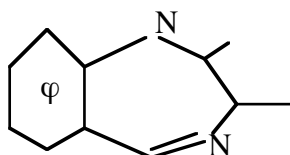
Ce mécanisme explique aussi, aucune sélectivité n'étant parfaite, que ces substances donnent lieu à des baisses faibles et passagères de la tension artérielle n'ayant habituellement aucun effet clinique. Il n'en est pas de même en cas d'artériosclérose avancée ou de prise concomitante de dérivés nitrés (traitement de l'angor ou dopage).

| | |
|------------|----------|
| sildénafil | VIAGRA® |
| tadalafil | CIALIS® |
| vardénafil | LEVITRA® |

| | | |
|---------------------|----------------------|----------------------------------|
| Voir aussi : | Chapitre 2.1. | Effets pharmacodynamiques |
| | Chapitre 3.8. | NO |
| | Chapitre 4.14 | Bases xanthiques |

CHAPITRE 4.16.**BENZODIAZEPINES**

Les benzodiazépines (BZD) constituent une série chimique et une classe pharmacologique.

**1. PHARMACOCINETIQUE**

Ce sont des substances fortement liposolubles qui s'accumulent dans le tissu adipeux (leurs volumes de distribution est de l'ordre de 1 l par kg). Leur métabolisme est hépatique. Leur demi-vie est très variable. Les dérivés à demi-vie courte sont conjugués et éliminés dans les urines.

Les dérivés à demi-vie longue ont un métabolisme interconnecté ; de nombreux métabolites sont plus ou moins actifs, ce dont il faut en tenir compte pour évaluer leur durée d'action. Celle-ci est prolongée chez les personnes âgées (diminution des oxydations).

2. MECANISME D'ACTION

Les BZD sont des agonistes du site allostérique GABA-A (figure 4.16.-1). Leur fixation favorise celle du GABA et potentialise ses effets (ce sont en quelque sorte des gaba-ergiques indirects).

3. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

Les effets des BZD sont ceux d'un hyperfonctionnement du système gaba-ergique A :

- effet anxiolytique : à l'origine de leur indication majeure en tant que tranquillisants.
Ce sont des médicaments symptomatiques de l'anxiété qu'ils soulagent sans en traiter la cause. Attention : ils sont dépourvus d'effet antidépresseur
- effet sédatif et hypnotique : elles diminuent le temps d'apparition du sommeil et augmentent sa durée. Elles diminuent les deux types de sommeil mais le sommeil paradoxal moins que les autres hypnotiques.

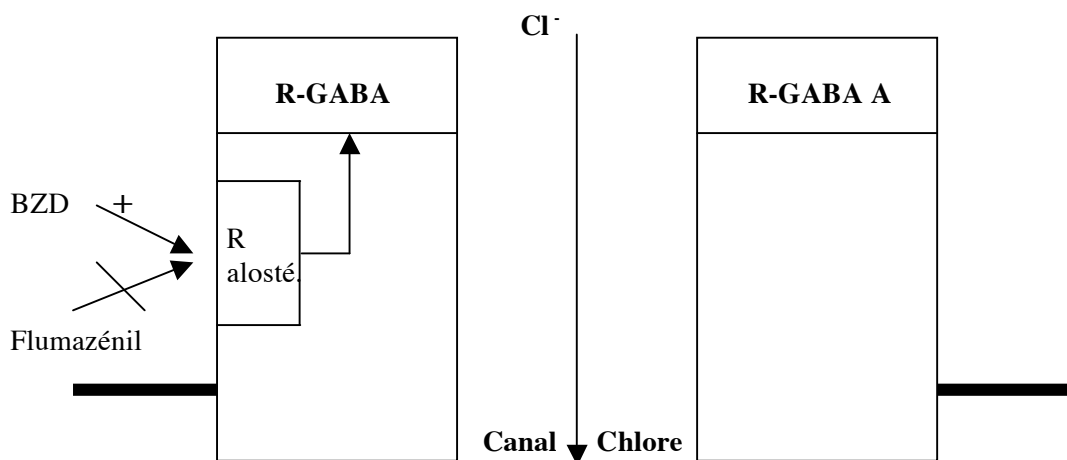


figure 4.16.-1: le récepteur GABA-A et son site allostérique - BZD benzodiazépines, R alosté. récepteur allostérique, R-GABA A récepteur gaba-ergique A.

Cet effet donne lieu en prise continue à une accoutumance au bout de 10 à 15 jours.

- effet anticonvulsivant et antiépileptique
- effet amnésiant
- effet myorelaxant, sans atteinte de la coordination : le relâchement musculaire favorise la résolution de l'anxiété.

4. UTILISATION

Les BZD sont utilisables par voie orale surtout, mais aussi injectable ou rectale.

Leur prescription est soumise à restrictions (voir chapitre 5.3.). Elle est réglementairement limitée suivant leurs indications, à 28 jours pour l'insomnie (sauf le triazolam, 2 semaines) et 12 semaines pour l'anxiété.

Aucune spécificité pharmacologique vraie n'est reconnue chez l'homme entre les diverses BZD, la plupart se convertissant l'une dans l'autre ou ayant des métabolites communs. Les différences d'indications reposent surtout sur la rapidité et la durée de l'action (et sur les études cliniques disponibles).

5. INDICATIONS

- hypnotiques : ce sont des médicaments symptomatiques des insomnies qu'ils soulagent, au moins à court terme, sans en traiter la cause. Si les dérivés à demi-vie longue favorisent le sommeil en calmant l'anxiété, les dérivés à demi-vie courte le forcent, parfois brutalement. Leur utilisation doit être limitée dans le temps en raison de l'apparition d'une accoutumance et, surtout, d'une pharmacodépendance. Ils sont aussi utilisés en prémédication et, par voie injectable, en anesthésiologie
- anticonvulsivants et anti-épileptiques : elles sont utilisées de manière préventive et curative dans certaines formes d'épilepsie et dans les convulsions, notamment en cas d'hyperpyrexie de l'enfant
- myorelaxants : dans les contractures douloureuses.

6. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables des BZD résultent aussi de l'hyperfonctionnement du système gabaergique A :

- somnolence, voire endormissement forcé. La conduite automobile ou d'engins est contre-indiquée. La prise de BZD est un facteur d'accidents
- troubles de la mémoire à long terme, lors de traitements prolongés
- absence de fixation mnésique, malgré la persistance du fonctionnement de la mémoire à court terme et une conduite automatique apparemment normale. Cet état s'accompagne de désinhibition et de sensibilité à la suggestion. Il a pu être exploité dans des conduites criminelles. Il s'observe surtout avec les composés à demi-vie courte
- troubles de la coordination et du tonus musculaires pouvant entraîner des chutes, facteur de risque reconnu chez les personnes âgées
- pharmacodépendance, fréquente dès que les traitements dépassent quelques semaines, avec dépendance psychique et physique. La tolérance pourrait être due à un changement induit au niveau des récepteurs. Le syndrome de sevrage peut survenir très vite avec des dérivés à demi-vie courte et se manifeste sous forme d'irritabilité et d'agressivité ; avec les autres dérivés, il peut être sévère avec tremblements, vertiges et surtout anxiété aiguë, insomnies et parfois convulsions, voire hallucinations. Par contre, la dépendance psychique est faible et les conduites déviantes rares
- l'intoxication aiguë pure se traduit par un coma et est relativement bénigne en raison de l'absence de dépression respiratoire et circulatoire si elle est pure. L'association à l'alcool ou à d'autres médicaments est un facteur de gravité
- l'alcool potentialise les BZD et l'association est contre-indiquée.

| | |
|---|---|
| Les BZD sont : | Les BZD entraînent : |
| sédatives anxiolytiques anticonvulsivantes amnésiantes | somnolence pharmacodépendance incoordination amnésie et suggestibilité |

| | |
|---|--|
| ANXIOLYTIQUES | HYPNOTIQUES |
| Diazépam - NOVAZAM® - VALIUM® Bromazépam - LEXOMIL® Nordazépam - NORDAZ® Oxazépam - SERESTA® Chlorazépate - TRANXENE® Clobazam - URBANYL® Clotiazépam - VERATRAN® Alprazolam - XANAX® Loflazépate - VICTAN® Prazépam - LISANXIA® Lorazépam - TEMESTA® | Nitrazépam - MOGADON® Lormétazépam - NOCTAMIDE® Flunitrazépam - ROHYPNOL® Temazépam - NORMISON® Loprazolam - HAVLANE® Estazolam - NUCTALON® Triazolam - HALCION® |
| ANESTHESIQUES | ANTICONVULSIVANT |
| Midazolam - HYPNOVEL® | Tétrazépam - MYOLASTAN® |
| | MYORELAXANT |
| | Tétrazépam - MYOLASTAN® |

7. ANTAGONISTES DES BENZODIAZEPINES

Les antagonistes des BZD possèdent une affinité pour le récepteur allostérique GABA-A, mais sont dépourvus d'efficacité.

Le flumazénil (ANEXATE®) est utilisé par voie parentérale comme antidote des BZD en cas de surdosage mais sa demi-vie est courte.

8. AGONISTES INVERSES DES BENZODIAZEPINES

Les agonistes inverses des BZD sont des substances ayant une affinité pour le récepteur GABA-A, mais entraînant des effets inverses à ceux des BZD, soit de l'anxiété et des convulsions. Ceci s'explique mal par la théorie classique de l'occupation des récepteurs, mais mieux par celle des conformations (voir chapitre 2.1. et 3.7.).

Le récepteur existerait sous deux formes, l'état de base étant un équilibre entre les deux ; la première aurait une affinité pour les BZD, dont la fixation stabiliserait le récepteur en position favorable à la fixation du GABA, la seconde aurait une affinité pour les agonistes inverses, dont la fixation basculerait le récepteur en configuration incapable de fixer le GABA. Le fonctionnement normal de l'organisme résulterait d'un état intermédiaire entre deux extrêmes favorisés par l'un ou l'autre des ligands allostériques. Ces substances (β carbolines) n'ont pas d'utilisation thérapeutique.

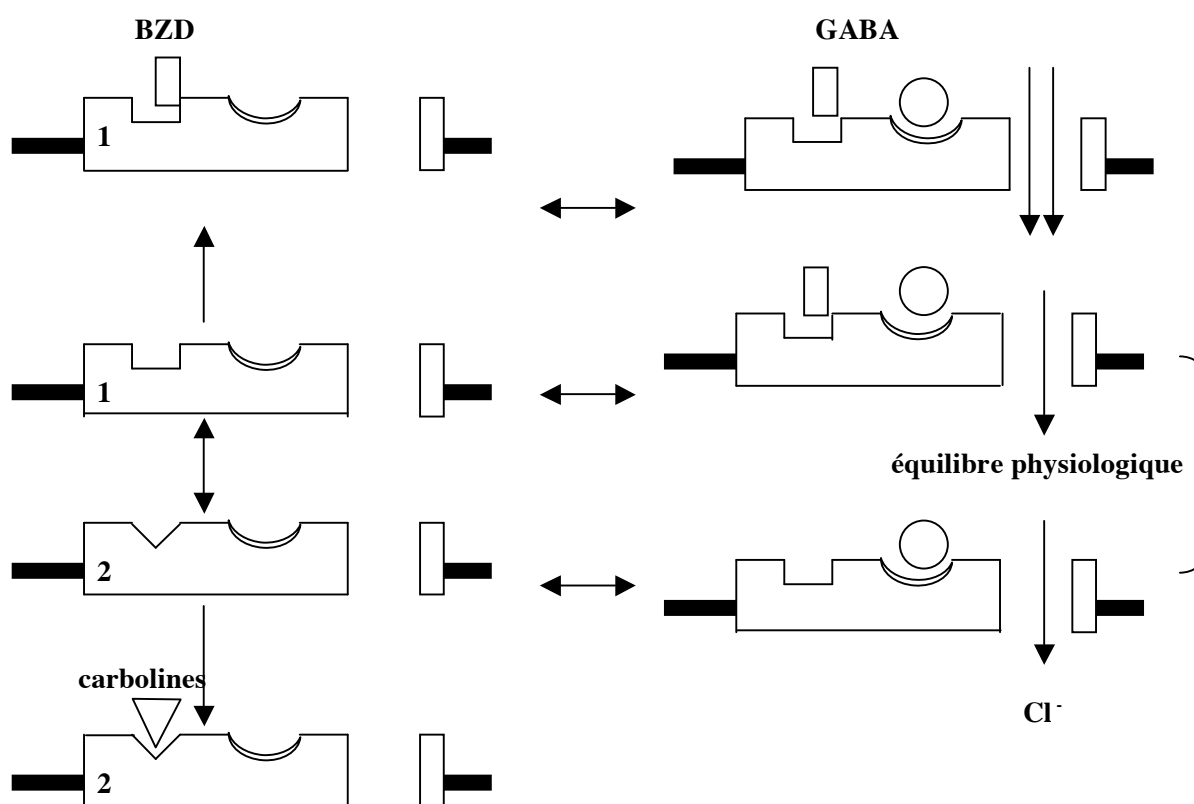


figure 4.16-2 : récepteur GABA-A, théorie des conformations - BZD benzodiazépines, GABA acide γ amino-butérique, Cl⁻ ions chlore, 1 configuration 1, 2 configuration 2.

Voir aussi : **Chapitre 3.7.** **Domaine des acides aminés**

CHAPITRE 4.17.**PHARMACOLOGIE DE LA SECRETION GASTRIQUE****1. PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION GASTRIQUE**

La sécrétion gastrique est le fait des cellules principales (ou pariétales) de la muqueuse gastrique (figure 4.17-1.). Les ions H^+ sont sécrétés dans la lumière gastrique lors d'un échange avec des ions K^+ grâce à un transport actif appelé « pompe à protons » (H^+/K^+ ATPase). Les ions K^+ sont à leur tour rejetés hors de la cellule pariétale en même temps que des ions chlore par un autre transport actif. Ces ions chlore viennent du plasma par échange avec des ions bicarbonates.

Trois messagers sont capables de provoquer cette sécrétion acide (figure 4.17-1), l'histamine (autacoïde), la gastrine (hormone) et l'acétylcholine (neuromédiateur du parasymphatique). Chacun a des récepteurs propres, histaminergiques H_2 , gastrinergiques G et muscariniques M.

Selon la théorie des « deux cellules », la gastrine et l'acétylcholine n'ont qu'une action indirecte. Elles entraînent la libération d'histamine à partir des mastocytes et c'est l'histamine seule qui stimule les cellules pariétales.

Selon la théorie de la « cellule unique », plus vraisemblable chez l'homme, la gastrine et l'acétylcholine ont en plus de cette action indirecte via les mastocytes, un effet sécrétoire direct sur la cellule pariétale grâce à des récepteurs propres situés au niveau de celle-ci.

Enfin, la sécrétion acide est freinée quelle que soit son origine, par la stimulation de récepteurs inhibiteurs situés sur la cellule pariétale, par une prostaglandine, la PGE_2 .

2. ANTI-ULCEREUX

On regroupe sous le terme d'anti-ulcéreux les médicaments destinés au traitement des syndromes qui s'accompagnent d'une hypersécrétion acide gastrique.

Le paradoxe est que les anti-ulcéreux ne constituent plus le traitement de choix des ulcères gastriques qui sont justement à l'origine de leur dénomination. Ceux-ci, en effet, relèvent prioritairement d'un traitement antibiotique depuis la découverte du rôle déterminant que joue la bactérie *Helicobacter pylori* dans leur genèse.

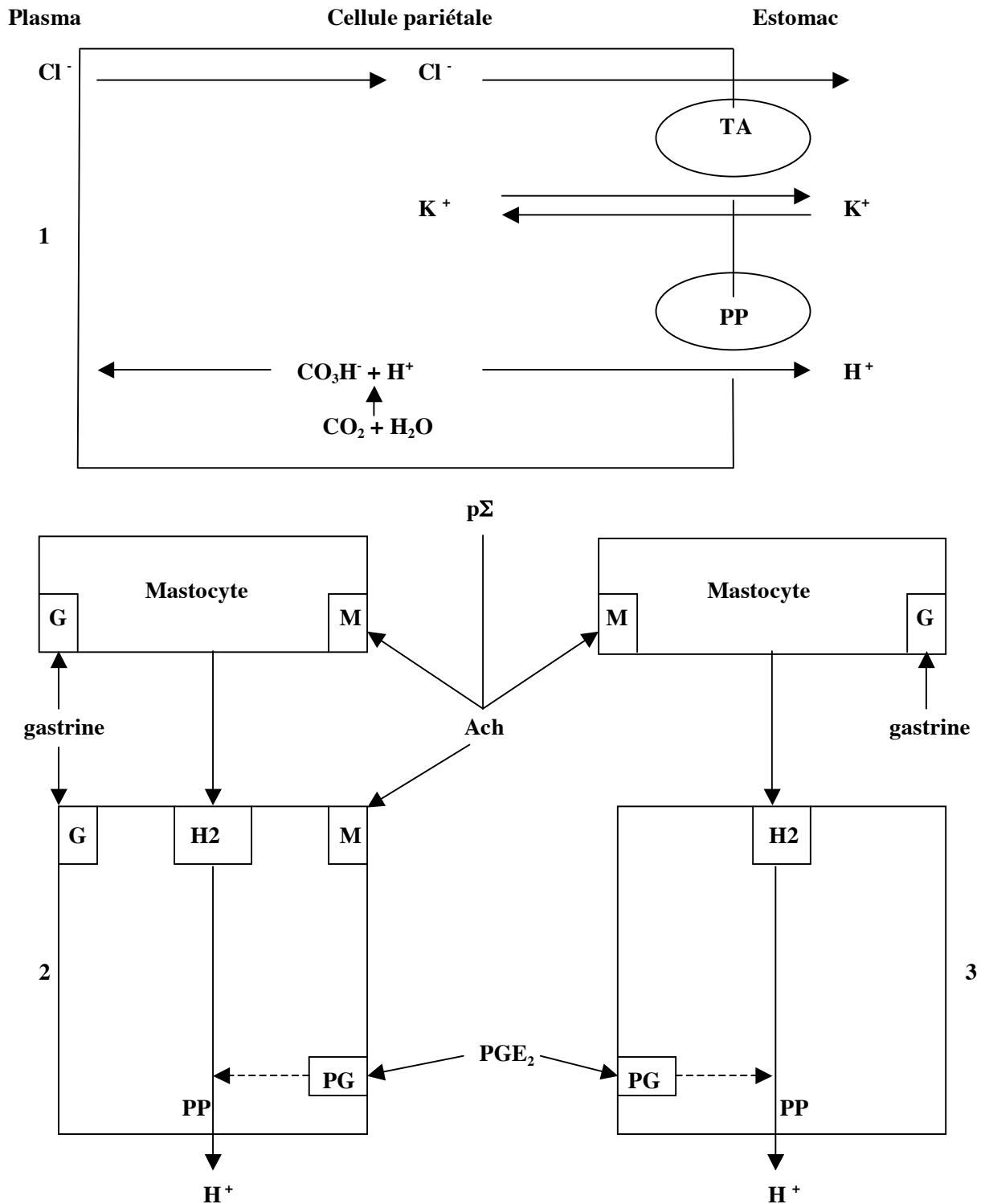


figure 4.17-1 : physiologie de la sécrétion gastrique - 1 échanges ioniques, 2 théorie à une cellule, 3 théorie à deux cellules ; TA transport actif, PP pompe à protons, M récepteurs muscariniques, G récepteurs de la gastrine, H2 récepteurs histaminergiques, PGE₂ prostaglandine, PG récepteur de la prostaglandine, Ach acétylcholine, pΣ parasymphatique.

Il reste donc comme indications aux anti-ulcéreux les affections où il est souhaitable de réduire la sécrétion acide gastrique car elle est responsable de lésions inflammatoires ou ulcéreuses du tube digestif :

- le reflux gastro-oesophagien : le reflux du liquide gastrique acide entraîne des brûlures et des ulcérations du bas œsophage ; il s'agit d'une affection courante et très douloureuse
- les gastrites de toutes origines (alcool, tabac notamment)
- le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON dû à une tumeur sécrétant de la gastrine et entraînant de multiples ulcérations gastriques
- les ulcères gastriques iatrogènes surtout.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une cause fréquente de douleurs, d'hémorragies, d'ulcérations et de perforations digestives. C'est là une des pathologies iatrogènes les plus courantes. Ils agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines sécrétées par la muqueuse gastrique. Celles-ci stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonates et diminuent la sécrétion acide. Elles contribuent donc à la protection de la muqueuse gastrique. Or, les effets pharmacologiques des AINS sont dus à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), enzyme qui est au départ de la synthèse des prostaglandines.

Les effets indésirables digestifs des AINS sont donc des effets secondaires inévitables. L'existence de deux isoformes de la COX, l'un constitutif dont l'inhibition est responsable de ces effets indésirables (COX 1), l'autre inductible en cas d'inflammation (COX 2), a conduit au développement de molécules agissant préférentiellement sur la seconde ; mais il ne s'agit là que de sélectivité et non de spécificité. Les anti-ulcéreux sont donc largement associés aux traitements par les AINS.

2.1. Inhibiteurs de la pompe à protons

Comme leur nom l'indique, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) inhibent le fonctionnement du transport actif qui transfère les ions H^+ de la cellule épithéliale dans l'estomac. Ils suppriment la sécrétion acide basale et empêchent la sécrétion stimulée quels que soient le mécanisme et le messager qui sont à son origine. Ce sont donc les produits les plus actifs.

Leur efficacité et leurs effets indésirables divers mais peu fréquents et corrigés par l'arrêt du traitement, en font des médicaments facilement maniabiles. Leur usage s'est donc considérablement répandu non seulement dans leurs indications strictes, mais aussi dans des circonstances plus marginales comme les brûlures d'estomac ou les traitements par les AINS. Dans ce dernier cas, ils tendent à être systématiquement prescrits, même en dehors des cas où le risque gastrique le justifie ; il est vrai qu'ils ont permis à certains malades de bénéficier de traitements anti-inflammatoires qu'ils ne supportaient pas.

L'inconvénient de l'utilisation des IPP telle qu'elle s'est établie, est le prix de ces produits. La chute des brevets et l'apparition des génériques devraient venir pallier ceci.

| | |
|--------------|----------------------------|
| ésoméprazole | INEXIUM® |
| lansoprazole | LANZOR®, OGAST®, OGASTORO® |
| oméprazole | MOPRAL®, ZOLTUM® |
| pantoprazole | EUPANTOL®, INIPOMP® |
| rabéprazole | PARIET® |

2.2. Anti-histaminiques H2

Les antihistaminiques H2 diminuent donc la sécrétion acide gastrique en bloquant les récepteurs de l'histamine au niveau de la cellule pariétale, sans toutefois la supprimer totalement puisqu'elle peut être provoquée par d'autres messagers. Ils réduisent donc l'acidité gastrique un peu moins que les IPP (90 % contre 100 %).

Ils ont les mêmes indications que les IPP mais sont globalement un peu moins efficaces. De plus, leurs effets indésirables peuvent être plus sévères. Ils peuvent entraîner une bradycardie (blocage des récepteurs H2 cardiaques). (Attention : la cimétidine est un inhibiteur enzymatique !).

| | |
|------------|---------------------|
| cimétidine | TAGAMET® |
| ranitidine | AZANTAC®, RANIPLEX® |
| famotidine | PEPDINE® |
| nizatidine | NIZAXID® |

Ils sont administrables par voie orale et par voie parentérale.

Bien qu'ils aient constitué lors de leur apparition un progrès thérapeutique notable et qu'ils restent efficaces dans la grande majorité des cas, ils sont maintenant pour ces raisons moins utilisés que les IPP.

2.3. Antigastrines

Les antigastrines ne sont guère représentées que par le proglumide qui bloque les récepteurs de la gastrine. Il ne supprime que la sécrétion acide induite par cet autacoïde. C'est un réactif pharmacologique.

2.4. Parasympatholytiques

En bloquant les récepteurs muscariniques de la cellule pariétale, les parasympatholytiques empêchent la sécrétion acide provoquée par la stimulation du parasympathique. Ils ne suppriment pas la sécrétion acide due aux hormones locales (histamine, gastrine). Ils ont de plus une action inhibitrice sur les muscles lisses digestifs.

Ils ont été, notamment la belladone et l'atropine, très utilisés en préparations magistrales et dans de nombreuses spécialités. Cet usage est devenu très restreint. Ils présentent de nombreux inconvénients (voir chapitre 4.9.).

2.5. Prostaglandines

La PGE₂ freine la sécrétion gastrique acide par action directe au niveau de la cellule pariétale, quelle que soit son origine. Elle a aussi l'avantage de provoquer une sécrétion de mucus protecteur et d'ions bicarbonates neutralisants.

On utilise un analogue de la PGE₂, le misoprostol (CYTOTEC®). Il est surtout préconisé en association avec les AINS pour prévenir leurs effets indésirables gastriques. Il peut provoquer des diarrhées et des contractions utérines.

2.6. Anti-acides

Les anti-acides sont des poudres alcalines qui, administrées par voie orale, neutralisent la sécrétion acide dans la lumière gastrique. C'est le traitement traditionnel des brûlures d'estomac, des gastrites et des ulcères gastro-duodénaux. Ils ont perdu beaucoup d'intérêt depuis l'apparition des antihistaminiques H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons. Ils gardent cependant une place comme traitement symptomatique en médecine courante et, surtout, en automédication.

On utilise l'hydroxyde de magnésium, le trisilicate de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium. Le traditionnel bicarbonate de sodium a l'inconvénient de provoquer un rebond de la sécrétion acide.

Les sels de magnésium entraînent des diarrhées et les sels d'aluminium des constipations. Il faut également faire attention au contenu en sodium des spécialités.

| | | |
|------------------------|----------------------|--------------------------------|
| <u>A voir :</u> | Chapitre 3.9. | Domaine histaminergique |
|------------------------|----------------------|--------------------------------|

CHAPITRE 4.18.**ANTI HISTAMINIQUES H₁****Histaminolytiques H₁**

Les antihistaminiques H₁ bloquent électivement les récepteurs H₁ et laissent libres les récepteurs H₂. Ils empêchent les effets de l'histamine, mais non sa libération.

Les antihistaminiques H₁ sont des substances de synthèse, comportant un motif chimique commun X-C-C-N.

1. PHARMACOCINETIQUE

Les antihistaminiques H₁ sont administrables par voie orale ou injectables ou locale (peau). Leurs demi-vies sont variées, de 6 à 36 heures. Ce qui les distingue entre eux, c'est la capacité de franchir ou non, la barrière hémato-méningée.

2. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES**2.1. Effets périphériques**

Ils n'agissent que sur les phénomènes liés à une libération d'histamine :

- au cours des allergies de type I, ils s'opposent à la vasodilatation et à l'œdème (augmentation de la perméabilité des veinules), à la chute de tension et au choc anaphylactique
- de même, ils suppriment les contractions des muscles lisses dues à l'histamine, notamment le bronchospasme.

Ces effets, en clinique, sont plus nets en prévention qu'en curatif.

2.2. Effets centraux

Ils sont variables selon le degré de passage de la BHM :

- effet sédatif important, constituant un effet principal ou secondaire selon l'utilisation

- effet anti-émétique, antivertigineux et antinaupathique (contre le mal des transports) ; ces effets sont dus au blocage des influx centripètes au niveau des récepteurs H₁ du noyau vestibulaire et du noyau du tractus solitaire.

2.3. Autres effets

En fait, la pharmacologie de ces substances est complexe. Les antihistaminiques H₁ bloquent aussi en règle générale d'autres types de récepteurs, sérotoninergiques, adrénergiques α, muscariniques, etc.

3. UTILISATION

On peut schématiquement distinguer :

- les antihistaminiques plus ou moins spécifiques des récepteurs H₁, regroupés dans la classe pharmacothérapeutique décrite ici ; il faut cependant se méfier de leurs effets secondaires sur d'autres récepteurs (en particulier des effets atropiniques)
- les substances pour lesquelles les effets antihistaminiques sont des effets secondaires. C'est le cas des neuroleptiques, notamment appartenant à la série chimique des phénothiazines, qui sont principalement des dopaminolytiques (cf. chapitre 3.4.). La propriété antihistaminique est indépendante de l'effet antipsychotique. Ces composés sont parfois utilisés comme antihistaminiques en tant que sédatifs et hypnotiques, avec le risque d'effets indésirables des neuroleptiques (notamment les dyskinésies).

4. INDICATIONS

Le blocage des récepteurs H₁ explique leurs indications.

- On préfère les composés qui passent peu ou mal la BHM pour les allergies, en particulier le rhume des foins, l'urticaire, les piqûres d'insecte, les éruptions cutanées par intolérance aux médicaments.
En principe, les plus récents sont les plus spécifiques.

| | |
|-------------|------------------|
| méquitazine | PRIMALAN® |
| cétrizine | VIRLIX®, ZIRTEC® |
| loratadine | CLARITYNE® |

- On utilise les composés qui franchissent la BHM comme :
 - anti-émétiques, antivertigineux et antinaupathiques (mal des transports)
 - antitussifs
 - sédatifs et hypnotiques.

| | |
|---------------------|-------------|
| prométhazine | PHENERGAN® |
| alimémazine | THERALENE® |
| dexchlorphéniramine | POLARAMINE® |
| tripolidine | ACTIDILON® |
| bromphéniramine | DIMEGAN® |
| buclizine | APHILAN® |
| dimenhydrinate | DRAMAMINE® |
| diphénhydramine | NAUTAMINE® |
| cyclizine | MARZINE® |

5. EFFETS INDESIRABLES

Les antihistaminiques H₁ sont des dépresseurs du système nerveux central, même lorsque l'effet antihistaminique n'est que secondaire.

Les antihistaminiques H₁ sont capables d'entraîner une somnolence dans la mesure où ils franchissent la BHM. Ils sont déconseillés en cas de conduite automobile et contre-indiqués en cas de conduite d'engins.

En raison de leurs propriétés anticholinergiques, les dérivés qui passent la BHM peuvent provoquer des hallucinations. Ceci est à la base d'usage abusif. Les antihistaminiques H₁ sont une des rares classes de substances psycho-actives majoritairement en vente libre.

Certaines de ces substances sont capables de provoquer des troubles gravissimes du rythme cardiaque par syndrome du QT long (torsades de pointe).

Les antihistaminiques sont contre-indiqués chez le nourrisson (ils ont été soupçonnés de favoriser la mort subite) ; leur utilisation fréquente ou prolongée chez l'enfant, très courante, a été fortement discutée (troubles du développement psychique ?).

A voir aussi : Chapitre 3.9. Domaine histaminergique

CHAPITRE 4.19.**MÉDICAMENTS DE L'INFLAMMATION**

A une agression par un agent pathogène, l'organisme répond par une réaction défensive qui prend deux aspects :

- l'inflammation, non spécifique, qui s'accompagne de la libération et de l'intervention de multiples autacoïdes et comporte des phénomènes vasculaires et cellulaires
- l'immunité, spécifique, soit humorale, soit tissulaire.

Ces réactions peuvent entraîner :

- des phénomènes désagréables ou pénibles que l'on cherche à soulager
- des phénomènes dangereux que l'on cherche à prévenir ou à combattre
- des phénomènes pervers (allergies, maladies auto-immunes) que l'on cherche à contenir.

Les médicaments utilisés sont les anti-inflammatoires et les immunodépresseurs, sans que la frontière entre ces deux classes soit absolue.

A l'inverse, l'insuffisance des réactions de l'organisme à une agression peut entraîner des phénomènes dangereux (infections, cancers), que l'on s'efforce de prévenir ou de combattre grâce aux immunostimulants.

Les anti-inflammatoires sont les médicaments destinés à prévenir ou à contenir les manifestations inflammatoires.

Ils agissent sur la physiopathologie de l'inflammation. Ils en atténuent ou suppriment les symptômes, sans agir sur leur étiologie. Celle-ci doit être si possible traitée de son côté. L'arrêt du traitement anti-inflammatoire peut être suivi, si la cause de l'inflammation n'a pas disparu spontanément ou thérapeutiquement, de la réapparition des symptômes.

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques. Leur arrêt peut être suivi d'un phénomène de rebond.

On sait que la physiopathologie de l'inflammation est complexe et fait intervenir de nombreux autacoïdes, messagers de l'information. La plupart des anti-inflammatoires agissent sur la formation ou l'action de certains d'entre eux. Les anti-inflammatoires hormonaux ont une action multiple.

1. ANTI-INFLAMMATOIRES NON HORMONAUX (AINS)

L'origine de l'appellation « anti-inflammatoires non hormonaux » ou encore « anti-inflammatoires non stéroïdiens », couramment « AINS », est historique. En effet, à l'époque de leur découverte, on ne connaissait comme anti-inflammatoires que les dérivés des hormones surrénaliennes qui sont chimiquement des stéroïdes. Leur mécanisme d'action n'a de même été connu qu'après la découverte des prostaglandines. Le terme d'AINS devenu classique a été conservé alors que ceux d'« inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines » ou d'« anti-prostaglandines » seraient plus appropriés, d'autant que leurs effets pharmacologiques et leur utilisation thérapeutique débordent le cadre de l'inflammation.

Les AINS sont sans doute la classe pharmacothérapeutique la plus utilisée aussi bien en automédication qu'en prescription dans des syndromes aigus ou des affections chroniques, notamment rhumatismales. Ils figurent aussi parmi les principaux fournisseurs d'effets indésirables souvent graves.

Les AINS sont traités dans le chapitre 4.20.

2. ANTI-HISTAMINIQUES H₁

En tant qu'autacoïde, l'histamine est libérée à partir des mastocytes, essentiellement au cours des processus d'hypersensibilité immédiate (allergies de type I) (à noter que ce n'est pas le seul autacoïde libéré). Dans les autres types d'inflammation, son rôle est pour le moins modeste dans l'espèce humaine. Elle est également libérée directement par des venins et certains médicaments (histamino-libération).

L'histamine, par stimulation des récepteurs H₁, entraîne les effets inflammatoires classiques : vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire (surtout des veinules), douleur (par stimulation des terminaisons nociceptives). Ces effets sont rapides, brutaux et brefs. En cas de libération massive, elle est la première responsable des chocs anaphylactique ou anaphylactoïque.

Les antihistaminiques H₁ s'opposent aux effets de l'histamine. Ce sont des antagonistes de compétition (histaminolytiques) des récepteurs H₁ de l'histamine. Ils sont plus efficaces en traitement préventif que curatif. Leur action ne peut pas être complète car ils sont totalement ou largement, spécifiques de l'histamine.

Les anti-histaminiques H₁ sont envisagés dans le chapitre 4.18.

3. ANTI-PAF

Le PAF est le « *platelet-activating-factor* », aussi appelé « *PAF-aceter* ». C'est un phospholipide (en fait, un mélange de dérivés voisins).

Le PAF se forme lors de l'inflammation au sein de nombreuses cellules sans y être stocké (polynucléaires, éosinophiles, mastocytes, macrophages, plaquettes, etc.). Sa synthèse est commandée par la phospholipase A2 (comme celle des prostaglandines).

Les récepteurs du PAF sont spécifiques et largement répandus dans l'organisme. Les effets de leur stimulation sont variés :

- effets inflammatoires (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, effet nociceptif, chimiotactisme)
- agrégation et lyse des plaquettes
- effet spasmogène notamment bronchique.

Etant donné cette intervention du PAF au cours de l'inflammation, les anti-PAF pourraient en théorie constituer des anti-inflammatoires, des anti-allergiques et, peut-être, des anti-asthmatiques.

Les antagonistes spécifiques n'ont pas reçu d'application thérapeutique à ce jour ; les substances extraites du *ginko biloba* ont montré une activité anti-PAF.

Les corticoïdes inhibent la synthèse du PAF, mais c'est là l'un de leurs nombreux effets et il est difficile d'en déterminer la part dans leur action.

4. ANTI-BRADYKININES

La bradykinine est un nonapeptide (la kallidine ou lysil-bradykinine, qui se forme en même temps dans l'organisme a les mêmes propriétés).

La bradykinine se forme à partir d'une α -globuline plasmatique, le kininogène, grâce à une enzyme protéolytique, la kallikréine. On trouve aussi des kallikréines dans de nombreux tissus (pancréas, glandes salivaires, côlon, peau, etc.) où elles génèrent surtout de la kallidine.

La bradykinine a une demi-vie plasmatique de 15 secondes. Elle est inactivée par des enzymes, les kinases I et II. La principale, la kinase II, est appelée aussi enzyme de conversion (c'est elle qui transforme aussi l'angiotensine I inactive en angiotensine II active). Elle est surtout présente dans les poumons.

Les récepteurs de la bradykinine sont appelés récepteurs Bk (on distingue deux sous-types, Bk1 et Bk2, mais les effets de leur stimulation sont semblables).

Les récepteurs Bk2 sont de type 2 et responsables de la plupart des effets physiologiques. Ils se désensibilisent rapidement. Leur antagoniste spécifique est l'icatibant.

Les récepteurs Bk1 sont activés par un métabolite de la bradykinine libéré par la kinase I. Ils sont inductibles, notamment en cas d'inflammation chronique.

Effets pharmacodynamiques :

- vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire, par un mécanisme indirect (libération de NO et de PGI₂ au niveau de l'épithélium vasculaire)
- nociception, au niveau des terminaisons libres des fibres centripètes de la douleur
- effet spasmogène, lent et prolongé, notamment au niveau de l'utérus et de l'intestin
- stimulation du transport de l'eau et des ions (glandes exocrines, vésicule biliaire, intestin, bronches).

La bradykinine est libérée et joue un rôle au cours de l'inflammation, comme d'autres autacoïdes, mais à un degré incertain. Son intervention a été postulée dans la survenue du bronchospasme de l'asthme. Elle serait aussi en cause au cours des diarrhées et des rhinites.

Les retombées en pharmacologie de l'exploration du système de la bradykinine sont encore décevantes. Certains anti-inflammatoires et antalgiques font preuve de propriétés antibradkykinines expérimentales, dont la signification clinique est incertaine.

A l'opposé, on signalera pour mémoire :

- l'utilisation thérapeutique de la bradykinine : elle a été proposée pour augmenter la perméabilité de la barrière hémato-méningée aux anti-cancéreux
- le rôle de la bradykinine au cours des traitements par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : son accumulation serait responsable d'effets indésirables (toux, œdème, urticaire) parfois transitoires (désensibilisation des récepteurs).

5. ANTI-LEUCOTRIENES

Les leucotriènes sont multiples.

Effets pharmacodynamiques :

- chimiotactisme et activation des macrophages
- vasodilatation (sauf coronaires) et augmentation de la perméabilité vasculaire
- bronchoconstriction.

Rôle physiopathologique : les leucotriènes se forment au cours de l'inflammation aiguë et chronique, notamment au cours de l'asthme.

Les anti-leucotriènes (antagonistes directs au niveau des récepteurs ou inhibiteurs de la lipo-oxygénase) sont des anti-inflammatoires et des anti-asthmatiques (montélukast SINGULAR).

6. ANTI-INFLAMMATOIRES HORMONAUX (CORTICOÏDES)

Les anti-inflammatoires hormonaux, couramment appelés « corticoïdes », sont des dérivés semi synthétiques des hormones corticosurréaliennes et, plus exactement, des glucocorticoïdes.

Ce sont des anti-inflammatoires et des immunodépresseurs tout en conservant des propriétés hormonales résiduelles.

Contrairement aux anti-autacoïdes spécifiques précédents, les corticoïdes ont de multiples mécanismes d'action. Ceci rend compte à la fois de la multiplicité de leurs propriétés pharmacodynamiques, du grand nombre de leurs indications, mais aussi de leurs effets indésirables. Ces derniers en font strictement des médicaments de prescription (à la différence des AINS) pour lesquels le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé, surtout en traitement prolongé.

Les corticoïdes sont une des classes pharmacothérapeutiques les plus importantes car parmi les plus largement utilisées aussi bien en médecine générale qu'en spécialités. Ils sont étudiés dans le chapitre 4.22.

| | | |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| <u>Voir aussi :</u> | Chapitre 4.20 | AINS |
| | Chapitre 4.21. | Aspirine |
| | Chapitre 4.22. | Corticoïdes |
| | Chapitre 4.25. | Eicosanoïdes |

CHAPITRE 4.20.**ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)**

Les anti-inflammatoires non hormonaux ou non stéroïdiens (AINS) regroupent les substances qui diminuent les réactions inflammatoires de l'organisme et ne sont pas apparentées à des hormones (stéroïdes).

La famille des AINS comporte de nombreuses substances appartenant à plusieurs familles chimiques, dont le point commun est d'être des acides faibles.

Les anti-inflammatoires traitent les symptômes (et soulagent les malades), mais ils ne suppriment pas les causes. Si celles-ci persistent, l'arrêt du traitement expose à un phénomène de rebond.

Les anti-inflammatoires sont responsables de multiples effets secondaires qui entraînent de nombreux effets indésirables souvent graves. Ce sont des médicaments fréquemment utilisés et aussi dangereux qu'utiles.

1. MECANISME D'ACTION

L'unité de la famille repose sur son mécanisme d'action responsable des quatre effets pharmacodynamiques majeurs.

Les eicosanoïdes se forment à partir des phospholipides de la membrane cellulaire (figure 4.20.-1). Une enzyme, la phospholipase A₂, provoque la formation d'acide arachidonique, suivie de réactions « en cascade ». Dans ce processus complexe, interviennent *in fine* deux enzymes clés, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. La première est à l'origine de la formation des prostaglandines et du thromboxane A₂, la seconde des leucotriènes et de la prostacycline.

Les AINS sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) et par là de la formation des prostaglandines et du thromboxane A₂.

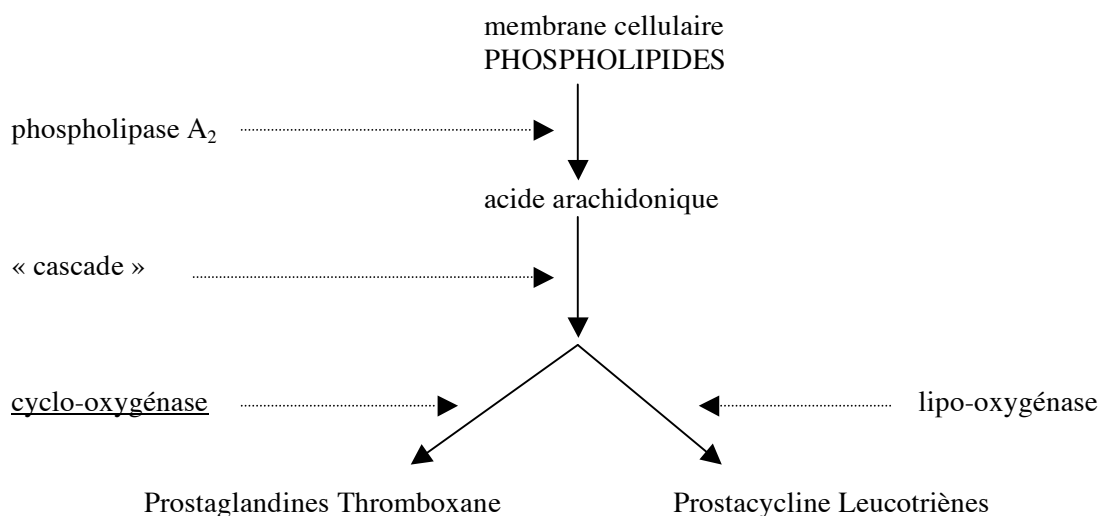


figure 4.20.-1 : formation des eicosanoïdes.

L'inhibition de la COX est réversible sauf dans le cas de l'aspirine (il faut attendre la synthèse *de novo* de l'enzyme, d'où l'effet rémanent de l'aspirine).

Il existe deux isoformes de la COX :

- la COX1 constitutive (reins, estomac, vaisseaux, etc.) a un rôle physiologique. Son inhibition est responsable des effets indésirables des AINS, elle est immédiate
- la COX2 inductible par des autacoïdes (IL1, TNF α) en cas d'inflammation. Son inhibition est responsable des effets pharmacodynamiques des AINS ; elle augmente avec la durée de l'administration.

La sélectivité des AINS par rapport aux isoformes de la COX est toujours relative et très variable. On peut schématiquement les répartir en trois classes en fonction de leur pouvoir inhibiteur *in vitro* :

- inhibiteurs préférentiels de la COX1 : flubiprofène, kétoprofène, indométacine, aspirine, naproxen, ibuprofen, fénoprofen
- inhibiteurs préférentiels de la COX2 : acide niflurique, salicylate de sodium, diflunisal, piroxicam, méclofénamate, sulindac, diclofénac, nimésulide, célécoxib, méloxicam
- inhibiteurs prépondérants de la COX2 : coxibs.

2. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

Trois effets résultent de la diminution de la formation de prostaglandines :

- effet anti-inflammatoire : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant aux phases précoces, les prostaglandines (vasodilatation, œdème, douleur), sans effet sur les autres phases, en particulier les processus entraînant des lésions tissulaires chroniques
- effet antalgique : atténuation de la douleur d'origine périphérique, au départ des influx nociceptifs (les prostaglandines sensibilisent les terminaisons nerveuses centripètes aux hormones locales algogènes, notamment la bradykinine, libérées lors de l'inflammation). Un effet direct sur la moelle épinière est possible

- effet antipyrétique : diminution de la fièvre et retour à la normale de la température corporelle par abaissement du seuil du thermostat hypothalamique (la fièvre est due à l'action sur l'hypothalamus des prostaglandines ; les pyrogènes provoquent la sécrétion par les macrophages d'interleukine 1 qui provoquent leur formation).

L'importance respective de ces trois effets varie avec les produits.

L'effet anti-agrégant plaquettaire résulte de l'inhibition de la formation de thromboxane. Il est surtout marqué avec l'aspirine en raison de l'irréversibilité de son action.

3. INDICATIONS GENERALES

- les syndromes douloureux aigus : céphalées, migraines, syndrome prémenstruel, douleurs dentaires, mais aussi douleurs post-opératoires, etc. L'efficacité est variable, surtout marquée pour les douleurs d'origine périphérique et s'accompagnant d'inflammation
- en rhumatologie, les affections chroniques et douloureuses
- les syndromes fébriles.

Les indications des autorisations de mise sur le marché varient selon les spécialités, sans grande rationalité.

En clinique, la réponse à un AINS donné est très individuelle et il faut souvent tâtonner avant de trouver le produit satisfaisant et convenablement toléré.

4. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables des AINS sont nombreux, extrêmement fréquents, parfois graves, quelquefois mortels. Etant donné leur très grande utilisation, ce sont en valeur absolue les plus dangereux des médicaments. Il convient de veiller très soigneusement aux contre-indications et, le cas échéant, de mettre le malade en garde contre les risques de l'automédication.

- troubles digestifs : dyspepsies, diarrhées, nausées, vomissements ; hémorragies digestives, perforations gastriques et intestinales
- troubles cutanés : rashes, urticaires, photosensibilisation ; syndromes de LYELL et de STEVENS-JOHNSON
- troubles respiratoires : crises d'asthme
- troubles rénaux : insuffisance rénale aiguë en cas de bas débit ; insuffisance rénale chronique en cas de traitement très prolongé (surtout soupçonnée pour le paracétamol)
- troubles hématologiques : (série des butazones) et troubles hépatiques, éventuels
- intoxications aiguës : souvent graves, en particulier avec l'aspirine (coma avec acidose métabolique) et le paracétamol (nécrose hépatique).

5. UTILISATION

La liste suivante est limitée aux molécules commercialisées en France. Il existe de nombreux génériques, sous DCI ou nom de marque (en cas de changement d'AINS, vérifier la nature du principe actif).

5.1. AINS classiques

| | |
|--|---|
| 1) Salicylés ac. acétylsalicylique ou aspirine et dérivés | |
| 2) Paracétamol | DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, etc |
| 3) Pyrazolés phénylbutazone | BUTAZOLIDINE® |
| 4) Indols indométhacine sulindac | |
| 5) Arylcarboxyls ac. tiaprofénique alminoprofène diclofénac étodolac flurbiprofène ibuprofène kétoprofène naproxène | SURGAM® MINALFENE® VOLTARENE® LODINE® CEBUTID® BRUFEN®, NUREFLEX,® etc PROFENID®, etc APRANAX®, NAPROSYNE® |
| 6) Oxicams méloxicam piroxicam ténoxiam | MOBIC® FELDENE®, etc TILCOTIL® |
| 7) Fénamates acide niflurique acide méfénamique | NIFLURIL® PONSTYL® |
| 8) Sulfonanilide nimésulide | NEXEN® |

L'importance respective des effets pharmacodynamiques varie avec les composés. Les plus anti-inflammatoires seraient l'indométhacine et le piroxicam. Inversement, le paracétamol est peu ou pas anti-inflammatoire, mais est le plus antalgique et antipyrétique.

L'importance et la nature des effets indésirables varient également avec les composés. C'est ainsi que le moins agressif pour le tube digestif est sans doute l'ibuprofène (mais ce n'est pas le plus efficace).

L'aspirine, le paracétamol et l'ibuprofène (à faibles doses) ne sont pas listés et peuvent être utilisés en automédication, ce qui ne met pas à l'abri de tout effet indésirable.

5.2. COXIBs

On appelle COXIBs les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase qui présentent *in vitro* un rapport des pouvoirs inhibiteurs respectifs de la COX2 et de la COX1 supérieur à 50. Il s'agit cependant toujours d'une sélectivité et non d'une spécificité.

Ces substances agissent donc préférentiellement sur la synthèse des prostaglandines lors des phénomènes inflammatoires. Leur avantage est de respecter relativement la synthèse des prostaglandines physiologiques et, notamment, de la PEG₂ qui freine la sécrétion gastrique acide et favorise la production de mucus par la paroi gastrique (voir chapitre 4.17.). Les COXIBs doivent donc provoquer moins d'effets indésirables que les AINS classiques au niveau gastrique.

Les COXIBs sont donc d'autant plus indiqués que le risque de lésions gastriques est élevé. Il en est ainsi chez les personnes âgées, au cours des traitements prolongés dans les rhumatismes chroniques et chez des malades présentant des antécédents digestifs ou supportant mal des AINS classiques. Ils auraient aussi l'avantage de dispenser de protecteurs gastriques. On aura garde cependant d'oublier qu'il ne s'agit que d'une sélectivité et que, par conséquent, si les essais cliniques ont montré une fréquence moindre d'effets indésirables, ceux-ci sont toujours possibles. Le risque est diminué, mais non annulé.

Mais, en inhibant préférentiellement la COX2, les COXIBs ne diminuent pas la production de thromboxane. Ils n'ont donc pas le même effet anti-agrégant que les AINS classiques. Chez les patients qui présentent une pathologie cardiovasculaire et chez lesquels un traitement anti-agrégant est indiqué, le niveau de risque cardiovasculaire est donc celui du malade non traité ; il est plus élevé que celui des AINS classiques.

La conclusion est donc que les COXIBs peuvent être utilisés avec profit chez les malades ne présentant pas d'indications d'un traitement anti-agrégant ; sinon, il faut choisir entre protéger le cœur ou l'estomac.

Enfin, l'efficacité des COXIBs n'est pas supérieure à celle des AINS classiques. Dans les syndromes banaux et en traitement de courte durée il n'y a pas de raisons de les préférer aux AINS et analgésiques-antipyrétiques courants.

| | |
|-----------|-----------|
| Célécoxib | CELEBREX® |
| | NABUCOX® |

| | | |
|---------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Voir aussi : | Chapitre 4.19. | Médicaments de l'inflammation |
| | Chapitre 4.21. | Aspirine |
| | Chapitre 4.24. | Paracétamol |

CHAPITRE 4.21.**ASPIRINE**

Les salicylés sont les dérivés de l'acide salicylique (acide p-hydroxy benzoïque). Ce sont des analgésiques antipyrétiques et des AINS. La plupart sont anti-inflammatoires plus qu'analgésiques antipyrétiques.

L'inverse est vrai cependant pour l'acide acétyl-salicylique qui sera envisagé ici. C'est le seul salicylé qui soit couramment employé en France.

1. PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES

L'aspirine est l'ester de l'acide salicylique (par sa fonction alcool) et de l'acide acétique (acide acétyl-salicylique). C'est un acide faible de $\text{pH} = 3,5$.

Elle se présente sous forme de petits cristaux blancs, de saveur acidulée, insolubles dans l'eau. L'acide acétyl-salicylique peut lui-même donner des dérivés (sels, esters) utilisés en thérapeutique.

2. PHARMACOCINETIQUE

L'aspirine est absorbée au niveau de l'estomac, en raison de la loi de diffusion non ionique et dans l'intestin grêle (partiellement après hydrolyse en acide salicylique). Par voie rectale, l'absorption est lente et incomplète.

L'aspirine est liée aux protéines sanguines (environ 80 à 90 %). Elle franchit les barrières et traverse le placenta. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 6 heures.

Le métabolisme de l'aspirine est complexe et les métabolites formés sont en proportions variables selon les individus (figure 4.21.-1). Une faible partie de la dose absorbée est éliminée libre et intacte. La majeure partie est transformée en acide salicylique.

Celui-ci peut être soit :

- éliminé sous forme libre
- conjugué avec l'acide glycuronique : selon la fonction acide ou alcool qui se conjugue, on obtient deux dérivés : acylglycuronide (10 % environ) et phénoxyglycuronide (10 à 30 %)
- soit conjugué avec le glycolle avec formation d'acide salicylurique (environ 50 %)
- soit oxydé en acide gentisique (environ 5 %).

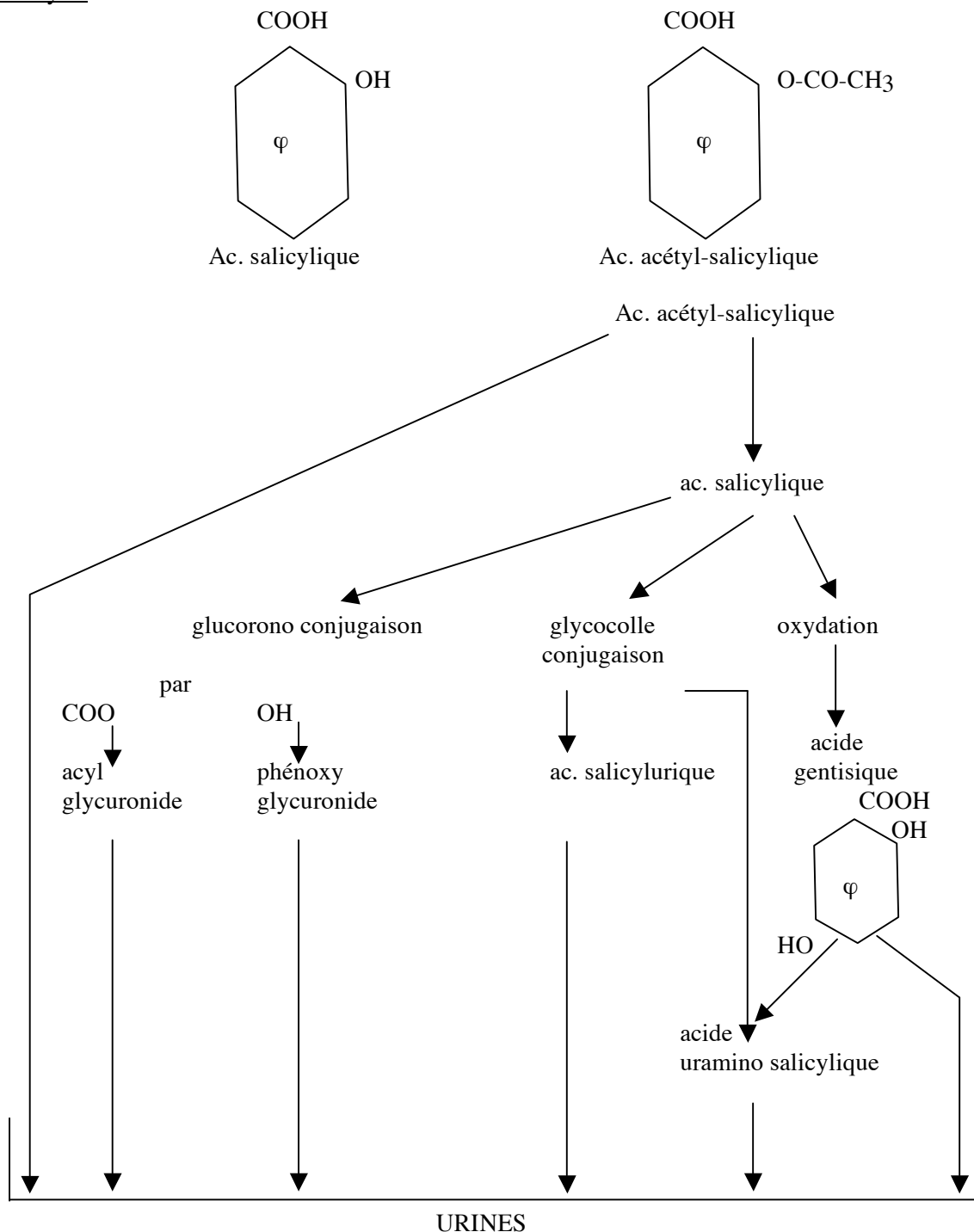
Salicylés

figure 4.21.-1 : métabolisme de l'aspirine.

La cinétique de l'aspirine est non linéaire car les processus de métabolisation hépatique sont saturables. La demi-vie s'allonge donc avec la dose et peut atteindre 20 heures. Ceci facilite l'apparition de concentrations toxiques et est une des explications de l'effet rémanent de l'aspirine.

L'élimination de ces métabolites nombreux est urinaire. Tous étant acides, elle se fait par filtration et sécrétion tubulaire active, suivies d'une réabsorption tubulaire. Celle-ci dépend du pH urinaire.

3. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

L'aspirine inhibe les deux types de cyclo-oxygénase de manière irréversible.

L'aspirine est l'analgésique antipyrétique type. Elle est faiblement anti-inflammatoire.

Ce dernier effet n'est vraiment net qu'à doses fortes, au-dessus de 6 g par jour.

L'aspirine est l'anti-agrégant plaquettaire majeur.

Elle diminue l'agrégabilité plaquettaire de manière rapide et prolongée (plusieurs jours après une prise unique), même à faibles doses.

Elle modifie l'élimination de l'acide urique : à faibles doses elle diminue son élimination ; à fortes doses (au-dessus de 4 g par jour), elle l'augmente (effet uricosurique).

Ses modalités d'utilisation et ses indications font qu'il existe avec l'aspirine une très forte composante placebo.

4. INDICATIONS

L'aspirine est indiquée comme antalgique « périphérique » dans les douleurs banales, superficielles ou ponctuelles et comme antipyrétique dans les syndromes fébriles quelle que soit leur origine. En fait, ce n'est plus l'antalgique-antipyrétique de premier choix. En raison de ses effets indésirables plus importants en usage courant, le paracétamol et les AINS délistés à faibles doses doivent lui être préférés.

Dans les syndromes inflammatoires, aux doses habituelles, elle agit surtout sur la composante douloureuse. En traitement prolongé, elle est en concurrence avec les autres AINS dans les rhumatismes chroniques, le choix relevant souvent de leurs tolérances respectives.

L'aspirine est très utilisée comme anti-agrégant plaquettaire dans la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires.

L'aspirine n'est plus l'analgésique antipyrétique numéro un.
L'aspirine est l'anti-agrégant numéro un.

Il existe des données à confirmer laissant penser que la prise régulière d'aspirine pourrait diminuer la fréquence des cancers coliques et rectaux ainsi que de la maladie d'ALZHEIMER.

5. UTILISATION

La voie usuelle est la voie orale. La dose unitaire est généralement de 0,50 g et la dose journalière va de 1 à 6 g au maximum, en 2 à 4 prises. Les doses infantiles vont selon l'âge, de 25 à 100 mg/kg. Les formes pharmaceutiques sont nombreuses. A côté des comprimés classiques, on trouve des formes gastro-résistantes, dont le but est d'améliorer la tolérance gastrique, des formes retard, des formes effervescentes, etc. Les dérivés de l'aspirine ne présentent pas d'avantages décisifs par rapport à elle, pas plus que les formes associées (vitamine C).

La voie rectale, proposée notamment chez le nourrisson et l'enfant, est sans grand intérêt.

Il existe une voie intraveineuse (ASPEGIC®)

Les spécialités à base d'aspirine sont très nombreuses. Elles sont en vente libre. Certaines, mais pas toutes, sont remboursables. Les conditionnements sont de capacité variable.

Comme anti-agrégant plaquettaire, si son efficacité clinique est prouvée, il n'y a pas d'unanimité sur la posologie optimale, qui va de 75 à 350 mg par jour. Il existe des spécialités réservées à cette indication, sans intérêt particulier.

6. EFFETS INDESIRABLES

L'aspirine a une réputation bien établie d'innocuité. Pour le public c'est à peine un médicament, il est possible d'en prendre à tout moment, et un peu pour tout, douleurs, malaises, etc. Rien n'est plus faux.

L'aspirine est une substance dangereuse. C'est sans doute, en valeur absolue, la substance responsable du plus grand nombre d'accidents graves et de morts iatrogènes !

La plupart des effets indésirables de l'aspirine (asthme, digestifs, hématologiques, grossesse) sont liés à l'inhibition de la cyclo-oxygénase) ; ils sont communs aux autres AINS, l'aspirine se distinguant par son effet rémanent. Les allergies, par contre, sont spécifiques, hors dans certains cas, les crises d'asthme.

6.1. Dangers digestifs

L'aspirine entraîne des gastralgies et surtout des hémorragies.

Il peut s'agir :

- de gastrites pouvant prendre un aspect hémorragique à l'origine d'hématémèses et de melœna. La prise d'aspirine est très fréquemment retrouvée dans les antécédents immédiats d'une hémorragie digestive
- d'un saignement occulte constant (la prise d'un gramme d'aspirine entraîne une perte de 2 ml de sang). En cas de traitement prolongé, elle provoque une anémie hypochrome hyposidérémique.

6.2. Allergie

Il s'agit d'une allergie à l'aspirine, rare. Il s'agit surtout d'éruptions cutanées. Cependant la voie intraveineuse peut entraîner des chocs, exceptionnellement mortels.

6.3. Asthme

Il s'agit d'un syndrome particulier caractérisé par des crises d'asthme récidivantes survenant à chaque administration d'aspirine et par une polypose basale exubérante, (syndrome de Fernand WIDAL). Cet état très particulier ne serait pas allergique mais lié à un défaut de sécrétion de prostaglandines. Il peut être croisé avec d'autres AINS.

6.4. Hémostase

L'aspirine favorise les saignements par allongement du temps de saignement. Elle est donc contre-indiquée chez les sujets atteints d'affections hémorragiques en postopératoire immédiat.

6.5. Grossesse

L'aspirine, prise régulièrement, retarde l'accouchement et expose aux risques d'une grossesse prolongée. La consommation quotidienne d'aspirine est donc contre-indiquée pendant les dernières semaines de la grossesse.

6.6. Syndrome de REYES

Le syndrome de REYES est une hépatite et une encéphalopathie graves, parfois mortelles, survenant au décours d'une infection virale banale. Ces affections étant souvent traitées par l'aspirine, il est difficile de savoir ce qui relève de l'affection initiale et du médicament facteur provocateur ou favorisant. Ce syndrome se rencontre chez le nourrisson et le jeune enfant. La prudence incite donc à éviter l'aspirine dans ce cas.

S'il semble bien que le syndrome de REYES existe, il a été surtout décrit dans les pays anglo-saxons. Pour des raisons aussi inconnues que sa pathogénie, il apparaît exceptionnel en France.

6.7. Associations dangereuses

L'aspirine modifie la cinétique d'un certain nombre de substances :

- bilirubine : elle déplace la bilirubine des protéines plasmatiques. Elle favorise dans une certaine mesure la survenue d'un ictère nucléaire. Elle est donc en principe à éviter chez le nouveau-né
- antivitamines K : par le même mécanisme, elle augmente la fraction libre et active des antivitamines K. Cette potentialisation entraîne un risque d'hémorragie rendu encore plus grand par les effets sur l'hémostase. Ce phénomène doit être signalé aux malades sous anticoagulants
- sulfamides : potentialisation par le même mécanisme
- uricosuriques sulfamidés : les faibles doses d'aspirine diminuent l'élimination de l'acide urique et entravent l'action des uricosuriques sulfamidés. L'aspirine est donc contre-indiquée dans la goutte
- insulines : potentialisation par le même mécanisme. Cet effet bien que modeste risque de modifier l'équilibre d'un diabétique traité

- méthotrexate : elle diminue l'élimination urinaire de cet anticancéreux et augmente donc sa toxicité.

6.8. Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë par l'aspirine est relativement fréquente et grave. Elle est due à l'ion salicylé et est donc la même pour tous les salicylés.

Elle s'observe :

- par surdosage thérapeutique ; ceci est rare car on n'emploie pas souvent en France des doses élevées d'aspirine même dans le traitement des rhumatismes. Les troubles sont d'ailleurs en général mineurs
- par accident ; ils sont fréquents chez l'enfant, favorisés par la réputation d'innocuité du médicament, la négligence des familles qui en résulte, et les conditionnements commerciaux excessifs (jusqu'à 50 g dans une boîte !)
- par suicide, exceptionnel en France.

6.8.1. Signes cliniques

6.8.1.1. Signes d'alarme

Ils sont neurosensoriels. Il s'agit de bourdonnements d'oreilles, de vertiges et de surdité.

6.8.1.2. Période d'état

Elle se déroule en deux phases :

a) Phase précoce :

Elle débute par une excitation cérébrale avec confusions, délires, vomissements, puis survient le coma. Il s'agit d'un coma toxique, sans risque de localisation neurologique, caractérisé par :

- une hyperventilation (par stimulation du centre respiratoire) responsable d'une alcalose gazeuse
- une hypersudation avec éventuellement une déshydratation.

Cette phase dure quelques heures.

b) Phase tardive :

C'est une phase d'acidocétose. Elle correspond à un blocage du métabolisme des glucides avec hyperglycémie et accumulation de corps cétoniques.

Il existe des troubles respiratoires : une dyspnée de KUSSMAUL peut apparaître. Accessoirement on constate une atteinte rénale (albuminurie, oligurie), une tendance aux saignements (épistaxis), une hypoprothrombinémie.

La mort survient par arrêt respiratoire.

6.8.2. Diagnostic

Il se fait surtout sur l'anamnèse. Il est possible de doser facilement les salicylés dans le sang et les urines. On peut même les mettre en évidence dans les urines avec une bandelette de papier réactif.

Le pronostic reste sévère.

6.8.3. Traitement

Il comporte une réanimation symptomatique. L'élimination du toxique est recherchée par le lavage d'estomac (si possible), et par diurèse provoquée. Celle-ci pourra être alcaline à la phase tardive mais jamais à la phase précoce. Dans les cas sévères, l'hémodialyse est indiquée.

6.9. Salicylisme

On ne voit plus guère le syndrome d'intoxication chronique aux salicylés dû à l'utilisation prolongée de fortes doses. Il se traduisait par des acouphènes, une baisse de l'audition, des vertiges et quelquefois des nausées.

L'aspirine n'est plus l'analgésique antipyrétique numéro un.
L'aspirine est l'anti-agrégant numéro un.

Voir aussi : **Chapitre 4.19.** **Médicaments de l'inflammation**
 Chapitre 4.20. **AINS**

CHAPITRE 4.22.**ANTI-INFLAMMATOIRES HORMONAUX OU STEROÏDIENS (CORTICOÏDES)**

Les corticoïdes sont des dérivés de semi-synthèse des hormones corticosurréaliennes (cortisol, cortisone). Chimiquement, ce sont des stéroïdes.

1. MECANISMES D'ACTION

Les corticoïdes agissent sur les phénomènes inflammatoires et immunitaires. Ils interviennent à de multiples niveaux à tous les stades de l'inflammation, précoces (comme les AINS) ou tardifs (à la différence de ceux-ci) et sur les deux formes de l'immunité. La distinction commode entre les effets anti-inflammatoires et anti-immunitaires est d'ailleurs artificielle.

De leur origine, les corticoïdes gardent des propriétés hormonales bien qu'atténuées. On a sélectionné les composés offrant le meilleur rapport entre les effets anti-inflammatoires et immunodépresseurs *versus* les effets hormonaux. Ne pas oublier cependant que ces derniers persistent et peuvent avoir une importance à fortes doses et/ou en traitement prolongé.

Les récepteurs des corticoïdes sont de type 4 intranucléaires (voir chapitre 2.1).

2. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

Les corticoïdes présentent deux types d'effets pharmacodynamiques :

- des effets dits pharmacologiques que n'ont pas ou pas à ce degré les hormones glucocorticoïdes physiologiques. Ce sont les effets anti-inflammatoires et anti-immunitaires. Ils dépendent de la dose et de la durée du traitement
- des effets dits physiologiques qui sont les effets des hormones glucocorticoïdes. Ils sont résiduels par rapport à celles-ci, mais ils ne sont pas négligeables en traitements prolongés.

2.1. Effets anti-inflammatoires

D'une manière générale, les corticoïdes diminuent les inflammations aiguës et chroniques. Si elles limitent favorablement les conséquences néfastes des inflammations aiguës, elles freinent l'évolution des lésions résultant des inflammations chroniques et en soulagent les symptômes, mais elles ont un effet défavorable sur les aspects protecteurs de ces phénomènes et sur la cicatrisation.

- inhibition de la phospholipase A2 (par l'intermédiaire de la sécrétion d'une protéine, la lipocortine), d'où interruption :

- de la cascade de l'acide arachidonique et de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes
- de la production de PAF
- inhibition de la COX2, active au cours de l'inflammation, donc interruption de la formation de prostaglandines
- diminution de la libération d'histamine par les mastocytes
- diminution du chimiotactisme et de l'afflux cellulaire (leucocytes) au niveau du foyer inflammatoire
- diminution de l'activité des mononucléaires et de la néogénèse vasculaire (inflammation chronique)
- diminution de la prolifération des fibroblastes et de la production de collagène (cicatrisation).

2.2. Effets immunodépresseurs

Les corticoïdes interviennent à des niveaux multiples des processus immunitaires, directement sur certains lymphocytes, indirectement par l'intermédiaire des cytokines ou du complément. Globalement, leur action aboutit à une dépression de l'immunité humorale (inhibition de la production d'anticorps) et cellulaire.

Leurs principaux points d'action sont :

- diminution de la production de cytokines (notamment IL_1 , IL_6 , TNF_α)
- diminution de la production clonale de lymphocytes T (la présentation de l'antigène par les macrophages n'aboutit pas à la prolifération du clone de lymphocytes T correspondant)
- diminution de l'activité des lymphocytes T-helper
- diminution de la production de complément
- diminution de la production des immunoglobulines IgG.

2.3. Effet vasoconstricteur

Les corticoïdes possèdent un effet vasoconstricteur propre, indépendant des effets précédents, notamment au niveau des petits vaisseaux cutanés. Ils diminuent la perméabilité capillaire.

2.4. Effets hormonaux

Ce sont les effets résiduels des propriétés des hormones corticosurréaliennes :

- rétrocontrôle de l'axe hypophysosurrénalien : les hormones corticosurréaliennes freinent par action au niveau de l'hypothalamus la sécrétion hypophysaire d'ACTH et donc en conséquence leur propre sécrétion par la surrénale. Cette boucle de régulation est soumise à un cycle nyctéméral (cf. chapitre 2.4.). Les corticoïdes ont le même effet de rétrocontrôle
- effets métaboliques :
 - protéines : augmentation du catabolisme protidique et diminution de l'anabolisme
 - glucides : glycogénolyse et hyperglycémie
 - lipides : redistribution des masses lipidiques (effet glucocorticoïdes)
 - rétention sodique et fuite potassique (effets minéralocorticoïdes)
- effets osseux : fragilisation de l'os résultant :
 - de l'accroissement de l'activité des ostéoclastes
 - de la diminution de l'activité des ostéoblastes.

3. INDICATIONS GENERALES

- en doses massives et en traitements brefs, dans les pathologies inflammatoires et immunitaires aiguës et les urgences, telles :
 - rejets aigus de greffe
 - état de mal asthmatique
 - hypersensibilité immédiate et chocs anaphylactiques
- en doses modérées ou minimales, en traitements prolongés, dans les pathologies chroniques, telles :
 - maladies auto-immunes
 - prévention des rejets de greffe (deuxième choix)
 - asthme sévère

Dans ces cas l'utilisation des corticoïdes est à mettre en balance avec la fréquence et la gravité de leurs effets indésirables. La posologie minimale active sera systématiquement recherchée

- localement :
 - en traitement aigu, souvent avec des dérivés puissants mais à propriétés hormonales importantes, en cas d'allergie en dermatologie, ophtalmologie, ORL (eczéma, conjonctivites, etc.
 - en traitement prolongé, dans le traitement de fond de la maladie asthmatique, par inhalation.

Les corticoïdes ne traitent pas les causes, mais seulement la physiopathologie de leurs conséquences. Dans ces conditions, l'interruption du traitement, si la cause persiste, peut être suivie d'un phénomène de rebond !

4. EFFETS INDESIRABLES

Ils sont en rapport direct avec les effets pharmacodynamiques :

- effets indésirables en rapport avec les effets anti-inflammatoires :
 - les corticoïdes s'opposent au rôle bénéfique de l'inflammation physiologique : ils favorisent la survenue d'infections et ralentissent la cicatrisation
 - ils entravent le travail physiologique des fibroblastes, d'où l'amincissement de la peau et l'apparition de vergetures.
- effets indésirables en rapport avec les effets immunodépresseurs : les corticoïdes favorisent la survenue d'infections localisées ou généralisées ainsi que celle de cancers et de lymphomes
- effets indésirables en rapport avec les effets hormonaux : l'administration prolongée de corticoïdes entraîne l'apparition :
 - d'un syndrome cushingoïde (effets glucocorticoïdes)
 - de troubles du métabolisme des glucides (diabète)
 - de troubles osseux (ostéoporose, fractures)
 - d'effets minéralocorticoïdes (rétention d'eau et de sodium, oedèmes, hypokaliémie) et d'hypertension artérielle

- de la mise au repos de la corticosurrénale, avec risque d'insuffisance surrénale aiguë en cas d'infection intercurrente, de stress ou d'arrêt brutal du traitement
- plus rarement de troubles psychiques (euphorie et délire), d'hypertension intra crânienne, de nécrose de la tête fémorale, de glaucome
- chez l'enfant d'un retard de croissance.

5. PRINCIPES ACTIFS ET SPECIALITES

Les corticoïdes sont administrables par de multiples voies, orales, parentérales et locales.

5.1. Voie orale

| | |
|--------------------|-------------------------------------|
| Prednisone | CORTANCYL® |
| Bétaméthasone | BETNESOL®, CELESTAMINE®, CELESTENE® |
| Déxaméthasone | DECADRON®, DECTANCYL® |
| Méthylprednisolone | MEDROL® |
| Prednisolone | HYDROCORTANCYL®, SOLUPRED® |

5.2. Voie injectable

| | |
|--------------------|-----------------------|
| Betaméthasone | BETNESOL®, CELESTENE® |
| Dexaméthasone | SOLUDECADRON® |
| Méthylprednisolone | SOLUMEDROL® |

5.3. Formes retard

| | |
|--------------------|------------------------------------|
| Bétaméthasone | CELESTENE® chronodose, DIPROSTENE® |
| Cortitazol | ALTIM® |
| Dexaméthasone | DECTANCYL® |
| Hydrocortisone | |
| Méthylprednisolone | DEPOMEDROL® |
| Prednisolone | HYDROCORTANCYL® |
| Triamcinolone | HEXATRIONE®, KENACORT® |

5.4. Autres voies

- respiratoires (inhalations, suspensions et poudres)
- dermatologiques (dermocorticoïdes)
- ophtalmologiques (collyres et pommades)
- ORL (poudres, pulvérisations)
- rectales (lavements)
- proctologiques (pommades).

| | | |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| <u>A voir aussi :</u> | Chapitre 4.20. | AINS |
| | Chapitre 4.23. | Médicaments de l'immunité |

CHAPITRE 4.23.**MÉDICAMENTS DE L'IMMUNITÉ**

A une agression par un agent pathogène, l'organisme répond par une réaction défensive qui prend deux aspects :

- l'inflammation, non spécifique, qui s'accompagne de la libération et de l'intervention de multiples autacoïdes et comporte des phénomènes vasculaires et cellulaires
- l'immunité, spécifique, soit humorale, soit tissulaire.

Ces réactions peuvent entraîner :

- des phénomènes désagréables ou pénibles que l'on cherche à soulager
- des phénomènes dangereux que l'on cherche à prévenir ou à combattre
- des phénomènes pervers (maladies auto-immunes) que l'on cherche à contenir.

Les médicaments utilisés sont des anti-inflammatoires et les immunodépresseurs, sans que la frontière entre ces deux classes soit absolue.

A l'inverse, l'insuffisance des réactions de l'organisme à une agression peut entraîner des phénomènes dangereux (infections, cancers), que l'on s'efforce de prévenir ou de combattre grâce aux immunostimulants.

1. IMMUNODEPRESSEURS

Les immunodépresseurs sont les médicaments qui diminuent les réponses immunitaires.

1.1. Indications générales

- les transplantations, les greffes
- les maladies auto-immunes
- des maladies particulières, telles la maladie hémolytique du nouveau-né (prévention).

La réponse immunitaire initiale est plus facilement inhibée que les réponses secondaires après l'installation de la sensibilisation ; les immunodépresseurs sont plus efficaces préventivement que curativement.

La sensibilité des diverses réponses immunitaires à un immunodépresseur donné est variable et, réciproquement, un immunodépresseur a une efficacité variable selon les antigènes et les sensibilisations.

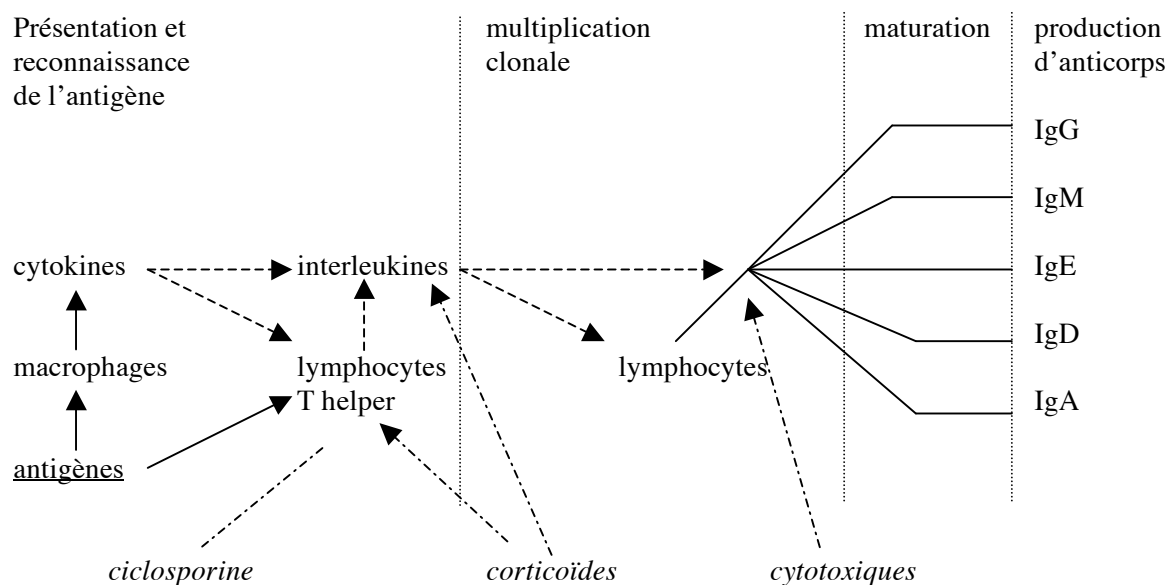


figure 4.23.-1 : immunodépresseurs et immunité humorale (mécanismes d'action)

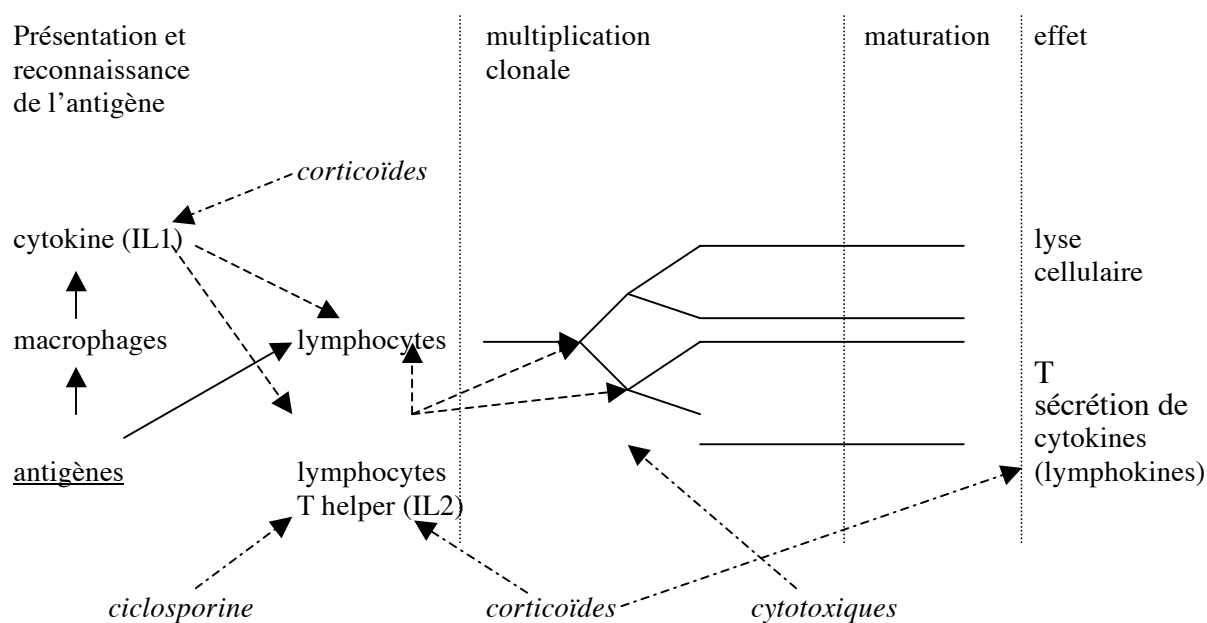


figure 4.23.-2 : immunodépresseurs et immunité cellulaire (mécanismes d'action).

1.2. Effets indésirables généraux

La dépression des fonctions immunitaires favorise la survenue :

- d'infections de tous types et de toutes localisations, dues à des agents pathogènes et opportunistes (bactéries, virus, champignons)
- de lymphomes et de cancers.

1.3. Corticoïdes

- les corticoïdes sont utilisés pour leurs propriétés immunodépresseuses et anti-inflammatoires dans les suites de greffe dans le double but d'une part de prévenir ou de maîtriser une réaction de rejet, d'autre part d'éviter la « maladie du greffon » (rejet de l'hôte par le greffon) après greffe de moelle. Les doses utilisées sont fortes pendant une période courte, en règle en association avec d'autres immunodépresseurs notamment la ciclosporine
- dans un grand nombre de « maladies auto-immunes » (collagénoses, purpura thrombopénique, rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de CROHN, PCE, etc.), pour maintenir quiescent le processus immunologique sans habituellement le supprimer. On recherche systématiquement les doses les plus faibles possibles afin de limiter les effets nocifs. Les traitements sont de longue durée, voire indéfinis.

1.4. Cytotoxiques

Les cytotoxiques sont des médicaments susceptibles d'empêcher la division cellulaire. Ce sont donc en premier lieu des anticancéreux. Tous en principe sont utilisables comme immunodépresseurs en limitant la multiplication clonale des cellules immunitaires. Cependant, certains d'entre eux sont plus particulièrement employés dans cette indication en raison d'un rapport bénéfice/risque qui reste acceptable. En effet, les cytotoxiques sont des médicaments dangereux par leur action sur les lignées cellulaires normales lorsqu'elles se divisent, notamment les lignées sanguines.

On emploie :

- l'azathioprine (IMUREL®) qui se transforme dans l'organisme en mercaptopurine et agit comme antimétabolite (antipurine)
- le cyclophosphamide qui est un agent alkylant et agit en fixant un radical alkyl sur l'ADN, ce qui empêche la division cellulaire.

Leur utilisation est réservée aux suites de greffe et aux maladies auto-immunes sévères en raison de la possibilité d'effets indésirables graves (aplasies médullaires, hépatites, érythrodermies, etc.).

1.5. Anticorps

Ce sont des antiglobulines.

On utilise :

- le sérum anti-lymphocytaire (SAL) qui provient de l'immunisation de chevaux. On l'injecte par voie intramusculaire après les greffes ; il provoque la lyse des lymphocytes T. Les effets indésirables sont ceux résultant de l'administration de protéines hétérologues
- des immunoglobulines humaines provenant d'un pool de plasmas, utilisables dans les maladies auto-immunes ou chez les immunodéprimés
- des anticorps monoclonaux qui sont des immunoglobulines dirigés spécifiquement contre les molécules ou les récepteurs de l'immunité. Ils sont fabriqués par génie génétique.

1.6. Ciclosporine et tacrolimus

- la ciclosporine est un peptide cyclique d'origine fongique. C'est l'immunodépresseur majeur et sa découverte a révolutionné le pronostic des greffes. Elle agit sur l'immunité tissulaire et sur l'immunité humorale quand elle est initiée par les cellules T-helper, plus que sur les réactions liées directement aux lymphocytes B, à la phase d'induction de la réponse immunitaire plutôt que sur une réponse constituée. En effet, elle inhibe la prolifération clonale des lymphocytes T à leur phase d'induction. Elle n'a pas de propriétés anti-inflammatoires.

On l'administre en perfusion et surtout par voie orale. Sa demi-vie est de 24 heures, et son métabolisme hépatique, mais, elle s'accumule dans les tissus. En raison d'une absorption digestive variable, il est nécessaire de suivre les traitements par dosage plasmatique. Elle peut être associée aux autres immunodépresseurs.

C'est le mieux toléré des immunodépresseurs. Elle est dépourvue de toxicité médullaire. Ses effets indésirables les plus importants sont l'atteinte du tubule rénal proximal et une hypertension artérielle.

- le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides. Ses propriétés sont tout à fait comparables à celles de la ciclosporine, mais il a été surtout utilisé dans les transplantations hépatiques.

2. IMMUNOSTIMULANTS

Les immunostimulants sont les médicaments qui augmentent les réponses immunitaires.

2.1. Cytokines et interférons

2.1.1. Cytokines

Les cytokines sont des hormones locales libérées au cours des processus inflammatoires et immunitaires. Elles se forment à la demande et ne sont pas stockées. Elles proviennent surtout des lymphocytes et des macrophages, mais aussi des leucocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes. Ce sont des polypeptides.

Les cytokines agissent sur des cellules cibles au niveau de récepteurs propres. Elles peuvent selon les cas entraîner une réponse cellulaire spécifique, induire la production d'autres cytokines, modifier les récepteurs à d'autres cytokines. Les cytokines s'entrecroisent en un réseau complexe d'actions et d'interactions synergiques ou antagonistes, qui induit, module, amplifie, inhibe les réactions inflammatoires et immunitaires. L'ensemble des processus est loin d'être entièrement compris.

Le groupe inclus notamment :

- cytokines, numérotées de 1 à 10 : IL-1 à IL-10
- facteurs nécrosants tumoraux α et β : TNF- α et TNF- β
- facteur de croissance trophique : TGF- β
- facteur de croissance plaquettaire : PDGF
- facteur de croissance épidermique
- interférons : IFN- α à γ
- facteur de multiplication des granulocytes et des macrophages : GM-CSF
- facteur de multiplication des granulocytes : G-CSFb
- facteurs de chimiotactisme.

Les cytokines sont concernées par la physiopathologie de nombreuses maladies, notamment auto-immunes et dégénératives, ainsi que par les mécanismes d'action des médicaments correspondants, par exemple les corticoïdes.

En thérapeutique, les cytokines sont utilisées en hématologie (aplasies médullaires et greffes de moelle) et en cancérologie. En pratique plus courante, seuls sont employés les interférons.

2.1.2. Interférons

On distingue trois classes d'interférons, α , γ et β . Tous possèdent des effets antiviraux, antitumoraux et pyrogènes.

L'interféron α existe sous diverses formes : 2a d'extraction (LAROFERON®, ROFERON-A®), 2b combinant (INTRONA®, VIRAFERON®), indiqués selon les produits, en fonction des AMM résultant des essais cliniques existants, dans les hépatites B et C, des maladies hématologiques (lymphomes, myélome, leucémies à tricholeucocytes) et des tumeurs (tumeurs carcinoïdes, sarcome de Kaposi, mélanome, cancer du rein).

Les interférons sont classés en réserve hospitalière ou en médicaments à prescription hospitalière initiale ; ce sont aussi des médicaments d'exception.

2.2. Immunostimulants naturels

En stimulant les réactions immunitaires par une sollicitation antigénique forte, on cherche à renforcer la production de cellules T-tueuses qui pourraient détruire les cellules cancéreuses qui présentent des déterminants antigéniques étrangers à l'organisme. Ceci permettrait de réduire des masses tumorales ou de venir à bout des cellules résiduelles après exérèse. On a surtout utilisé le BCG (et parfois un dérivé, le muramyl dipeptide) selon des protocoles et des voies d'administration (scarifications étendues, *in situ*, etc.) variés. Les résultats, inconstants et plutôt décevants, n'ont pas conduit à une utilisation systématique.

Les immunoglobulines constituent une immunisation passive et transitoire par apport d'anticorps. On utilise des immunoglobulines non spécifiques chez les immunodéprimés et parfois au cours d'infections graves, d'hépatites ou de troubles hématologiques ainsi que des immunoglobulines spécifiques dans le tétanos par exemple. Outre le risque d'allergies, le principal problème est celui de leur origine humaine et du risque viral.

2.3. Immunostimulants synthétiques

Un certain nombre de substances ont été proposées et même utilisées comme immunostimulants non spécifiques, sans emporter vraiment la conviction. Il en est ainsi du lévamisole, qui est par ailleurs un antihelminthique et n'a officiellement que cette indication, et de l'isoprénosine.

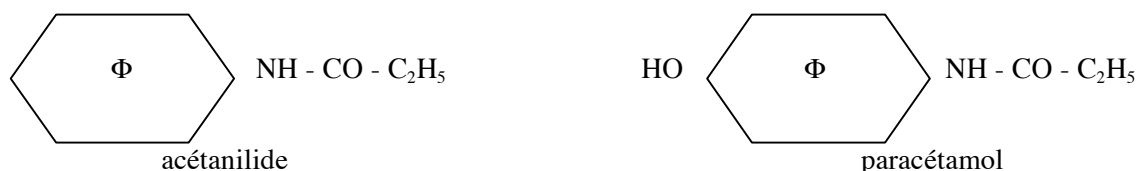
| |
|---|
| <u>A voir aussi :</u> Chapitre 4.22. Corticoïdes |
|---|

CHAPITRE 4.24.**PARACETAMOL**

Le paracétamol est un médicament de la douleur. C'est en fait, l'antalgique le plus banal. Mais, c'est quand même un produit pharmacologiquement assez complexe.

1. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

Le paracétamol est au point de vue chimique une molécule simple, le para-acétamido-phénol. C'est un dérivé de l'acétanilide, le plus ancien des antalgiques non morphiniques (1856). C'est le seul composé de cette série qui comprend aussi le parapropanol et la phénicarbazide, à être couramment utilisé. La phénacétine qui a été longtemps un médicament important, a été abandonnée après la découverte de sa toxicité rénale majeure en traitement chronique.



C'est une poudre blanche, inodore et de saveur amère. Il est assez peu soluble dans l'eau, très peu dans les graisses. C'est un acide faible.

Bien que la Dénomination Commune Internationale soit paracétamol, l'appellation « acétaminophène » est toujours utilisée aux Etats-Unis.

2. PHARMACOCINETIQUE

Le paracétamol est rapidement absorbé par les muqueuses digestives et le maximum de concentration est atteint au bout de une demie à une heure. Il se distribue dans l'eau totale de l'organisme. Les concentrations plasmatiques efficaces sont de l'ordre de 5 à 20 mg/l. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 50 %. Sa demi-vie d'élimination est de deux à quatre heures.

Le paracétamol est métabolisé par les enzymes microsomiales hépatiques et ce phénomène a une importance capitale :

- 80 % est conjugué avec l'acide glucuronique (et accessoirement l'acide sulfurique). Les conjugués sont inactifs et éliminés dans les urines
- le reste est oxydé en radicaux actifs intermédiaires. Normalement, ceux-ci sont immédiatement conjugués avec le glutathion et ainsi neutralisés.

Le paracétamol et ses dérivés sont éliminés dans les urines, 7 % sous forme libre, 63 % glycuronoconjugué, 28 % sulfoconjugué, 2 % en tant que dérivés mercapturiques. Il passe peu dans le lait.

3. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Le paracétamol appartient aux classes des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (qui font partie des médicaments de l'inflammation) et des analgésiques – antipyrétiques (qui font partie des médicaments de la douleur, voir chapitre 6.1.).

Il est donc très proche d'une part des salicylés et de l'aspirine (voir chapitre 4.21.), d'autre part des acides anti-inflammatoires (voir chapitre 4.20.). Il s'en distingue par l'importance de ses effets antalgiques et antipyrétiques considérablement plus importants que ses effets anti-inflammatoire et anti-agrégant, négligeables en pratique clinique.

Le mécanisme d'action du paracétamol procède de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (voir chapitre 4.20.). Il a été décrit une troisième isoforme de cette enzyme dont le paracétamol serait l'inhibiteur sélectif. Ceci pourrait expliquer son profil pharmacodynamique particulier.

4. UTILISATION

Le paracétamol est employé seul ou associé dans de très nombreuses spécialités. Il n'est pas listé et donc en vente libre ; son usage en automédication est important.

La présence de paracétamol dans de nombreuses spécialités à noms de marques fait courir un risque de surdosage en cas d'associations intempestives. Le public doit être mis en garde et apprendre à reconnaître la présence de paracétamol dans un médicament.

Le paracétamol est utilisé par voies orale et rectale. La dose usuelle est de 0,50 g par prise. La dose maximale de la pharmacopée (à ne dépasser dans aucun cas) est de 3 g par jour. La posologie chez le nourrisson et l'enfant est de 0,02 à 0,03 g/kg/jour.

5. INDICATIONS

Les indications du paracétamol sont :

- les syndromes douloureux aigus (migraines, céphalées, douleurs dentaires, algies banales, etc.). C'est l'antalgique de première intention dans les douleurs courantes
- les affections chroniques et douloureuses. L'efficacité est au moins équivalente à celle de l'aspirine, si elle peut être inférieure à celles des autres AINS, surtout si la composante inflammatoire est importante
- les syndromes fébriles, notamment chez l'enfant (absence de risque de syndrome de REYES).

6. EFFETS INDESIRABLES

Le paracétamol est bien mieux toléré que les AINS et les antalgiques, notamment l'aspirine. Aux doses usuelles, ses inconvénients sont des plus réduits. C'est la raison pour laquelle, il est l'antalgique - antipyrétique de premier choix dans la plupart des situations en médecine courante, même si ce n'est pas le plus efficace. Il présente cependant deux effets indésirables importants.

6.1. Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë par le paracétamol est d'une extrême gravité. Elle est rare en France, notamment en raison de la limitation des conditionnements et résulte le plus souvent de surdosages involontaires (automédication) ou d'accidents (enfants). Elle est par contre plus fréquente dans les pays anglo-saxons (suicides).

En cas de surdosage, la capacité de glutathion conjugaison hépatique qui est limitée, est débordée. L'excès de radicaux libres formés se fixent sur les protéines cellulaires hépatiques. Il en résulte une nécrose hépatique aiguë habituellement massive et mortelle.

L'induction enzymatique accroît le risque.

Dans les douze premières heures, l'administration de méthionine ou d'acétyl-cystéine, qui comme le glutathion sont des porteurs de sulfhydriles, peut protéger les cellules hépatiques en se combinant avec les métabolites réactifs. Sinon, le seul traitement efficace est la greffe hépatique d'urgence.

6.2. Toxicité chronique

Comme les autres dérivés de l'aniline, le paracétamol présente une toxicité rénale chronique. Elle est certainement beaucoup plus faible que celle de la phénacétine, mais paraît bien réelle lors de traitements prolongés.

Le tableau est celui d'une néphropathie interstitielle évoluant par poussées qui peut se compliquer de nécroses papillaires. L'insuffisance rénale peut conduire à la dialyse permanente ou à la greffe rénale.

6.3. Autres effets indésirables

Les allergies et les thrombocytopenies sont exceptionnelles.

L'insuffisance hépatique chronique lors de traitements prolongés est discutée.

| | | |
|------------------------------|-----------------------|--|
| <u>A voir aussi :</u> | Chapitre 4.19. | Médicaments de l'inflammation |
| | Chapitre 4.20. | Anti-inflammatoires non stéroïdiens |

CHAPITRE 4.25.

EICOSANOÏDES

Les eicosanoïdes sont des autacoïdes (voir chapitre 3.1.).

Ils peuvent se former potentiellement dans n'importe quelle cellule.

Les eicosanoïdes ont pour origine les phospholipides de la membrane cellulaire (figure 4.25.-1). Une enzyme, la phospholipase A₂, provoque la formation d'acide arachidonique, suivie de réactions « en cascade ». Dans ce processus complexe, interviennent *in fine* deux enzymes clés, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. La première est à l'origine de la formation des prostaglandines et du thromboxane A₂, la seconde des leucotriènes et de la prostacycline.

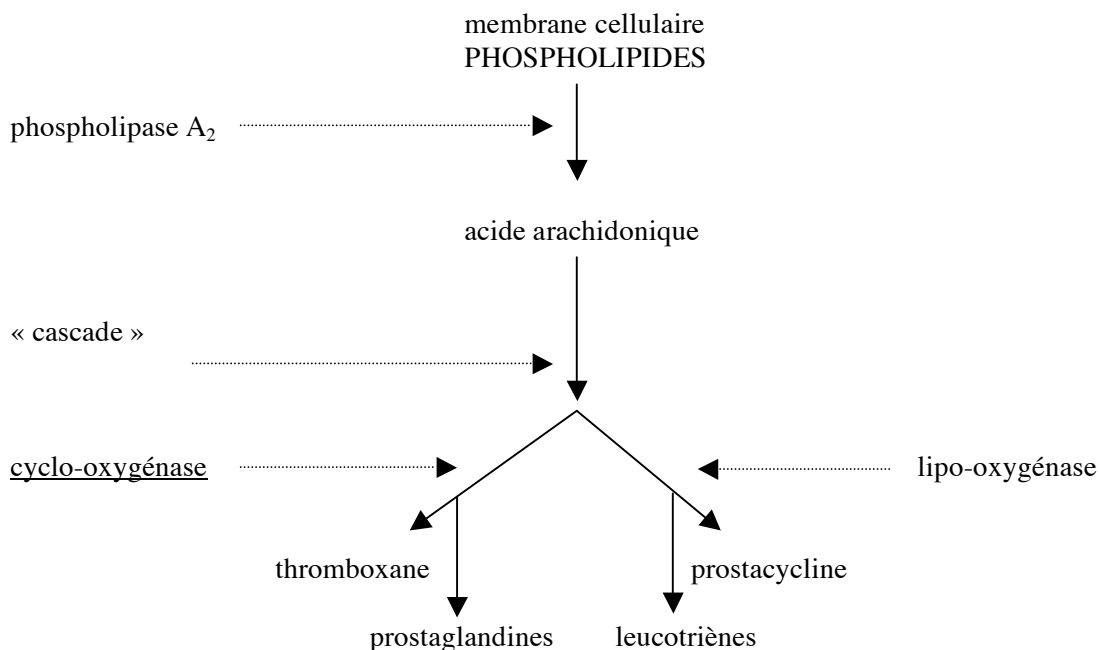


figure 4.25.-1 : formation des eicosanoïdes.

1. THROMBOXANE A2 (TXA₂)

- origine : plaquettes
- effets pharmacodynamiques : agrégation plaquettaire, vasoconstriction
- récepteurs : TP
- rôle physiologique : hémostase primaire
- rôle physiopathologique : thromboses, notamment en présence d'athérome.

En pharmacologie, on inhibe la cyclo-oxygénase et la formation de thromboxane afin d'éviter l'agrégation plaquettaire.

Les anti-agrégants sont indiqués dans la prévention des thromboses, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. A l'inverse, ils facilitent les saignements. Le médicament de choix est l'aspirine à la dose de 50 à 300 mg/jour (la posologie optimale reste incertaine). C'est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase, d'où son effet rémanent.

2. PROSTACYCLINE (PGI₂)

La prostacycline est une prostaglandine (cf. 4) qui mérite une place à part en raison de son action sur l'hémostase :

- origine : endothélium vasculaire
- effets pharmacodynamiques : inhibition de l'agrégation plaquettaire, vasodilatation
- récepteurs : IP
- rôle physiologique : équilibre physiologique avec le thromboxane
- rôle physiopathologique : libérée au cours de l'inflammation aiguë.

La formation de prostacycline est inhibée par l'aspirine à fortes doses qui perd ainsi ses propriétés anti-agrégantes.

3. LEUCOTRIENES

Les leucotriènes forment un groupe de substances apparentées :

- effets pharmacodynamiques :
 - chimiotactisme et activation des macrophages
 - vasodilatation (sauf coronaires) et augmentation de la perméabilité vasculaire
 - bronchoconstriction
- rôle physiopathologique : se forment au cours de l'inflammation aiguë et chronique interviendraient notamment au cours de l'asthme.

Les antileucotriènes (antagonistes directs au niveau des récepteurs ou inhibiteurs de la lipo-oxygénase) sont des anti-inflammatoires et des anti-asthmatiques potentiels.

4. PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines forment une famille nombreuse et complexe. Leurs dénominations et leur classification font référence à leurs structures chimiques. Leur existence est brève (elles sont principalement détruites dans les poumons). Leurs effets sont purement locaux et souvent opposés d'une substance à l'autre. Elles participent aux régulations locales, mais interviennent aussi dans des processus physiopathologiques.

Les principales prostaglandines sont :

Prostaglandine PGD₂

- origine : mastocytes

- récepteurs : DP
- effets pharmacodynamiques : inhibition de l'agrégation plaquettaire, vasodilatation
- rôles physiopathologiques : intervient au cours de l'inflammation et des dysménorrhées.

Prostaglandine PGF_{2α}

- origine : muscle lisse, corps jaune
- récepteurs : FP
- effets pharmacodynamiques : contraction de l'utérus
- rôle physiologique : travail.

Prostaglandine PGE₂

- origine : macrophages
- récepteurs : EP avec trois sous-types de 1 à 3
- effets pharmacodynamiques :
 - EP1 bronchoconstriction
contraction des muscles lisses gastro-intestinaux
 - EP2 bronchodilatation
relâchement des muscles lisses gastro-intestinaux
vasodilatation
fièvre par action sur le thermostat hypothalamique
 - EP3 inhibition de la sécrétion acide gastrique
augmentation de la sécrétion de mucus gastrique
contraction de l'utérus gravide

Indirectement, elle augmente la perméabilité vasculaire et sensibilise les terminaisons nociceptives aux effets des algogènes

- rôle physiopathologique : intervient au cours de l'inflammation aiguë et chronique.

En thérapeutique, les applications des prostaglandines restent limitées. On utilise :

- le misoprostol (CYTOTEC®) dans la prévention ou le traitement des ulcérations gastro-duodénales (voir chapitre 4.17.) :
 - en préventif, essentiellement en association avec les AINS sans que la protection soit constante
 - en curatif, les résultats sont inférieurs à ceux des antihistaminiques H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons
- la dinoprostone (PGE₂) pour provoquer l'accouchement (PREPIDIL®, PROPESS®, PROSTINE®). Dans les interruptions volontaires de grossesse, elle est utilisée en association avec la mifépristone (RU 456®, MIFEGYNE®) antagoniste de la progestérone
- l'époprosténol (FLOLAN®) pour provoquer la fermeture du canal artériel chez le nouveau-né, dans l'hypertension artérielle pulmonaire et en hémodialyse pour prévenir les thromboses
- l'alprostadil (PGE₁) en injections locales, dans les troubles de l'érection (CAVERJECT®, EDEX®, MUSE®).

| | | |
|------------------------------|-----------------------|---|
| <u>A voir aussi :</u> | Chapitre 3.1. | Transmission de l'information et messagers |
| | Chapitre 4.17 | Pharmacologie de la sécrétion gastrique |
| | Chapitre 4.19. | Médicaments de l'inflammation |
| | Chapitre 4.23. | Médicaments de l'immunité |

V PARTIE**MEDICAMENTS ET PRATIQUE MEDICALE****Vie et utilisation des médicaments****CHAPITRE 5.1.****REGLEMENTATION ET ADMINISTRATION****1. REGLEMENTATION****1.1. Sources de la réglementation****1.1.1. Réglementation européenne**

Le médicament est entré dans le traité de Rome (1967) en tant que marchandise et non comme produit de santé. Il faut attendre le traité de Maastricht (1992) pour assister à une coordination des politiques sanitaires (« la Communauté contribue à assurer un niveau élevé de la santé humaine »).

Le médicament est donc soumis au principe de la libre circulation des biens et des marchandises. Avant la Communauté Economique Européenne, les marchés pharmaceutiques nationaux étaient totalement cloisonnés. Il a fallu de nombreuses années avant d'aboutir à un marché (relativement) unique. Aujourd'hui le marché est totalement harmonisé au point de vue réglementaire et technique (les règles et les procédures sont identiques dans toute l'Union). Ce qui ne veut pas dire qu'il soit uniformisé : chaque état conserve son pouvoir de police sanitaire, son système de protection sociale et son régime de prix.

Les règles européennes visent essentiellement à la libre circulation des médicaments, à l'absence de duplication des procédures administratives, à la validité des décisions administratives pour l'ensemble de l'Union et à la non-discrimination entre les fabricants selon leur origine nationale. En matière d'économie, l'Union n'intervient pas dans la formation des prix (libres ou contrôlés), mais exige l'utilisation de critères objectifs et connus (directive « transparence »). La protection sociale (ici le remboursement des médicaments) reste de compétence purement nationale.

La réglementation européenne est constituée de directives qui doivent être transposées en droit français et de règlements qui s'appliquent de plein droit.

L'ensemble de la réglementation européenne sur le médicament a été rassemblé dans la Directive 2001/83/CE sous le nom de « Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

1.1.2. Réglementation française

L'essentiel de la réglementation française sur la pharmacie et le médicament figure dans le Code de la Santé Publique (CSP) et, plus particulièrement, dans son livre V. Le CSP comprend deux parties, législative (articles en L) et réglementaire (articles en R). Les arrêtés, circulaires, avis aux fabricants, etc. ne sont pas codifiés.

Diverses dispositions du Code de la Sécurité Sociale (CSS) intéressent les médicaments, notamment celles concernant leur remboursement par l'assurance-maladie. Par cette voie, le CSS a pris une importance grandissante dans la réglementation pharmaceutique, débordant sur des champs plus particulièrement sanitaires (évaluations, Haute Autorité de Santé, etc.).

Le médicament est concerné plus accessoirement, par d'autres réglementations, notamment celles de la Concurrence et de la Consommation.

1.2. Définition réglementaire du médicament

Le médicament est défini par deux textes presque identiques :

- la directive de l'Union Européenne 2001/83/CE, modifiée par la directive 2004/27/CE, qui s'impose aux Etats Membres ; elle est donc la même pour les vingt-cinq pays faisant partie de l'union
- l'article L 5111-1 du Code de la Santé Publique qui la reprend en droit français ; cependant, cet article l'étend par assimilation à d'autres produits.

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Remarque : cette définition est celle du CSP. La dernière mouture de la définition européenne diffère par la fin : « ... modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Ces précisions ont été apportées pour rendre plus facile la distinction avec les produits voisins.

Remarque : bien évidemment, les médicaments vétérinaires ne sont pas traités dans ce cours de pharmacologie médicale.

Les médicaments englobent donc les produits pour « soigner », les produits pour prévenir les maladies (vaccins, par exemple), les agents de diagnostic *in vivo* (produits de contraste, par exemple) ainsi que des substances administrées en dehors de toute pathologie pour modifier des fonctions organiques (contraceptifs, par exemple).

Sont, de plus, en droit français, assimilés à des médicaments, c'est-à-dire relevant de la même réglementation :

- les produits anti-tabac supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac (article L 5121-2 CSP)
- les produits diététiques qui renferment des substances ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique ou en faisant des repas d'épreuve (article L 511-1 CSP).

Les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants sont, par définition, des médicaments (« médicaments dérivés du sang »). Au contraire les produits sanguins labiles ne sont pas des médicaments et relèvent de l'Etablissement Français du Sang et non de la réglementation et de l'administration du médicament.

1.3. Principes

Trois approches ont été utilisées par les juristes pour définir le médicament et permettre de déterminer si un produit donné est un médicament :

- le médicament par présentation : c'est la notion essentielle, celle qui fonde la définition officielle. Est médicament, ce qui est « présenté » au public comme étant destiné à traiter une maladie. C'est la revendication du fabricant qui fait le médicament. Bien évidemment cette revendication doit être validée en raison du risque de charlatanisme
- le médicament par fonction : la qualité de médicament résulte des qualités intrinsèques du produit et des effets qu'il provoque sur l'organisme. Ces propriétés doivent, bien sûr, être vérifiées. Ce principe étend la notion de médicament au diagnostic et aux modifications des fonctions organiques
- le médicament par composition : cette approche est exclue par la définition officielle. La présence d'une substance déterminée ne suffit pas à qualifier le produit de médicament (par exemple : l'eau oxygénée n'est pas un médicament en soi ; elle l'est en tant qu'antiseptique, elle ne l'est pas en tant que produit capillaire).

1.4. Frontières et difficultés

Les frontières du médicament avec les cosmétiques et les produits diététiques sont en général claires, car ceux-ci sont définis par des réglementations propres.

Il en est de même depuis 2006 pour les compléments alimentaires. Ceux-ci sont définis comme des « denrées alimentaires ayant pour but de compléter le régime normal et qui constituent une source concentrée de nutriments (vitamines, minéraux) ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique (substances chimiquement définies à l'exception des nutriments et des substances ayant un effet exclusivement pharmacologique), seuls ou combinés ». Ils sont commercialisés sous diverses formes (sachets, comprimés, etc.) semblables en pratique aux formes pharmaceutiques. Font également partie des compléments alimentaires des plantes ou morceaux de plantes, à condition qu'elles ne possèdent pas de propriétés pharmacologiques à usage exclusivement thérapeutique. La publicité pour les compléments alimentaires ne doit pas comporter de revendications thérapeutiques ou de références à une pathologie. On retrouve les principes de la définition du médicament et l'importance de la revendication soutenue par le fabricant. Par contre, les formes dites pharmaceutiques ne font pas le médicament.

La frontière est encore plus incertaine avec les produits présentés comme « bénéfiques pour la santé », la remise en forme, l'hygiène, etc. On est là à la frontière entre la pathologie, le bien-être, le confort et l'hygiène usuelle. Il n'est donc pas étonnant que des conflits apparaissent en raison des intérêts soulevés ; la santé est un vaste marché et un marché florissant. Mais le déplacement de la frontière a de graves conséquences sanitaires et économiques. Selon qu'un produit est ou non un médicament, il est vendu en pharmacie ou en grandes surfaces. Des conflits juridiques opposent donc pharmaciens et distributeurs, à propos notamment des antiseptiques et des vitamines. La jurisprudence française et européenne a maintenu ces derniers produits dans le cadre des médicaments. Mais elle le fait au cas par cas : c'est ainsi que la Cour de Justice Européenne a estimé que la présence de menthol et camphre dans les

pastilles VALDA® ET PULMOL® ne suffisait pas à en faire des médicaments, car en quantité insuffisante par rapport au sucre et aux aromatisants.

Certains ont essayé de contourner la réglementation pharmaceutique en ne revendiquant pas d'effet dans les maladies ou en les revendiquant dans des prospectus ou livres indépendants du conditionnement du produit (plantes, vitamines). Ces procédés ont été généralement condamnés par les tribunaux. La jurisprudence se fonde sur un arrêt de la Cour de Justice Européenne (arrêt Van BENNEKOM) qui dit qu'un produit est un médicament « ... chaque fois qu'il apparaît, de manière même implicite mais certaine, aux yeux d'un consommateur moyennement avisé, que ledit produit devrait, eu égard à sa présentation, avoir un effet tel... » que cela le fasse rentrer dans la définition du médicament. Reste à trouver le consommateur moyennement avisé !

1.5. Typologie

Les articles L 5111-2, L 5121-1 et 5121-1-1 du Code de la Santé Publique donnent les définitions de 15 types de médicaments.

C'est ainsi que l'on entend par :

1° « Préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ».

Le médecin doit indiquer la composition du médicament, la forme pharmaceutique, éventuellement des procédés de fabrication ainsi que l'identité du malade. Le médicament est individuel. Etant donné l'offre de l'industrie pharmaceutique, la non disponibilité des principes actifs modernes, sans compter le manque de formation des praticiens, les préparations magistrales sont tombées largement en désuétude, sauf en dermatologie et dans quelques cas particuliers.

2° « Préparation hospitalière, tout médicament préparé sur prescription médicale et selon les indications de la pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients dans ledit établissement »

Cette disposition correspond à des pratiques des pharmacies hospitalières. Elle a pour but de pallier certaines carences industrielles, notamment dans le domaine des médicaments pédiatriques ou des produits non rentables. Elle est limitative pour éviter que les hôpitaux se transforment en établissements de fabrication de médicaments. En pratique, la prescription, l'usage limité à l'établissement et la référence à la pharmacopée en l'absence de formulaire *ad hoc*, ne sont pas toujours strictement respectés.

3° « Préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

Il s'agit de médicaments « maison » imaginés et fabriqués (dans le cadre de la pharmacopée) par un pharmacien et proposés par lui dans son officine à ses seuls clients (du DAKIN maison, par exemple). Cette pratique est devenue rare.

4° « Produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur ».

Il s'agit de médicaments traditionnels inscrits à la pharmacopée, tels l'alcool iodé, le DAKIN, etc. La production est industrielle, le pharmacien se contentant le cas échéant de les conditionner en unités de vente.

- 5° « Spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».
Tout médicament n'est donc pas une « spécialité ». Bien noter les 3 critères qui font la spécialité : la fabrication industrielle, en série ; le conditionnement, boîtage, notice, etc. ; le nom de marque, nom déposé, nom commercial ou encore nom de fantaisie. Les spécialités pharmaceutiques représentent l'essentiel des médicaments aujourd'hui utilisés.
- 6° « Spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». La spécialité de référence est couramment appelée « princeps » (voir chapitre 5.4.).
- 7° « Médicament immunologique, tout médicament consistant en :
- a) allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant
 - b) vaccin, toxine ou sérum, définis comme tout agent utilisé en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ».
- Ce domaine est pratiquement entièrement industrialisé, mais correspond à une activité spécifique, même si les fabricants font souvent partie de grands groupes pharmaceutiques.
- Remarque* : les ASPI constituent un cas très particulier qui touche aux préparations magistrales et aux médicaments immunologiques.
- Les ASPI sont des allergènes préparés spécialement pour un seul individu et utilisés en désensibilisation en allergologie. Seules les personnes autorisées nominalement par l'AFSSAPS peuvent les fabriquer ; elles doivent être médecin, pharmacien ou scientifique immunologiste ou allergologue et avoir une expérience professionnelle dans le domaine. Elles peuvent opérer dans des officines pharmaceutiques, des instituts ou des entreprises industrielles. Cette autorisation est délivrée sur avis de l'Académie nationale de médecine, pour une durée de cinq ans renouvelable. Elle est accompagnée de projets de fiches d'information pour les professionnels de santé et les patients ainsi que de modèle de carnet de traitement destiné à être remis au patient.
- 8° « Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ».
Cette catégorie, ainsi que les trois suivantes, appartient à un domaine très particulier, celui des médicaments contenant des isotopes radio-actifs. Ils sont soumis par ailleurs à la réglementation des produits radio-actifs.
- 9° « Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ».
- 10° « Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ».
- 11° « Précurseur, tout autre radionucléide produit par le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ».
- 12° « Médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés « souches homéopathiques », selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou à défaut par les pharmacopées

actuellement utilisées de façon officielle dans un Etat Membre. Un médicament homéopathique peut contenir plusieurs principes ».

Le médicament homéopathique est donc bien un médicament mais ce n'est pas un médicament comme les autres. La réglementation qui le régit est de source européenne et comporte des dispositions spécifiques qui adaptent la réglementation générale des médicaments à ce cas particulier.

- 13° « Préparation de thérapie génique, tout médicament... servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elle font l'objet d'une autorisation de l'AFSSAPS pour une indication thérapeutique donnée ».
- 14° « Préparation de thérapie cellulaire xénogénique, tout médicament... consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet d'une autorisation de l'AFSSAPS pour une indication thérapeutique donnée ».
- 15° « Médicament expérimental tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale ».

2. STRUCTURES ADMINISTRATIVES

2.1. Union Européenne

2.1.1. Agence Européenne du Médicament

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) est située à Londres. Cet organisme est dirigé par un conseil d'administration composé de représentants des états membres de l'Union et par un directeur général. Son personnel a le statut de fonctionnaire européen.

L'agence dispose d'une compétence technique en matière d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de pharmacovigilance.

Elle est chargée d'établir et de mettre à jour une banque de données sur le médicament, accessible au grand public.

C'est un organisme consultatif d'évaluation qui émet des avis. Ceux-ci sont élaborés selon des procédures complexes, par des commissions et des groupes de travail (AMM, pharmacovigilance, etc.) composées de représentants des autorités nationales compétentes (en France, l'AFSSAPS) et assistées d'experts.

2.1.2. Commission Européenne

La Commission Européenne de Bruxelles prend les décisions de mise sur le marché et de police sanitaire (en cas de problème de pharmacovigilance) sur avis de l'Agence Européenne. Elle élabore la réglementation européenne, soumise au Parlement européen et au conseil des ministres. Elle bénéficie des avis de comités d'experts, comité permanent pour les questions techniques, comité de transparence pour les questions économiques.

2.1.3. Cour Européenne de Justice

Les contentieux sont du ressort de la Cour Européenne de Justice qui siège à Luxembourg.

2.2. Conseil de l'Europe

Siégeant à Strasbourg, le Conseil de l'Europe dont la composition est plus large que celle de l'Union Européenne, est un organisme intergouvernemental de concertation et de collaboration.

Dans le domaine pharmaceutique, il élabore la Pharmacopée Européenne dont les normes s'imposent aux états de l'Union et sont retranscrites dans les pharmacopées nationales.

2.3. France

2.3.1. Au niveau national

2.3.1.1. Haute Autorité de Santé (HAS)

La Haute Autorité de Santé est une autorité administrative indépendante. C'est donc un organisme public soumis à aucune tutelle, ni pouvoir hiérarchique, ni contrôle gouvernemental.

Ses missions sont :

- d'évaluer l'utilité médicale de l'ensemble des actes, prestations et produits de santé pris en charge par l'assurance maladie. Le service médical rendu (SMR) sera comparé à tout autre pratique médicale, médicaments et autres dispositifs
- de mettre en œuvre la certification des établissements de santé
- de promouvoir les pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et du grand public.

Autrement dit, la HAS a :

- un rôle sanitaire en évaluant l'utilité médicale de chaque médicament (actes et produits de santé) ; en établissant par comparaison le service rendu respectivement par les différentes thérapeutiques et en diffusant des recommandations (référentiels) ; en fixant le cadre de l'information et de la publicité
- un rôle social en rendant des avis concernant le remboursement des médicaments par les organismes sociaux.

La HAS est un organisme consultatif, elle « éclaire les pouvoirs publics ». Les décisions restent d'ordre ministériel. Elle émet des avis et des recommandations, « indépendants, impartiaux et faisant autorité ». Faisant autorité, mais que seule la sanction ministérielle peut rendre contraignante. Ces avis et recommandations ne peuvent pas faire l'objet d'un réexamen par une autre structure.

La HAS est constituée d'un collège de huit membres nommés pour six ans et renouvelables une seule fois ; deux le sont par le Président de la République, deux par le Président du Sénat, deux par le Président de l'Assemblée Nationale et deux par le Président du Conseil Economique et Social. L'appartenance à la HAS est exclusive de toute autre activité professionnelle.

Les avis et les recommandations sont préparés avant adoption par le collège, par sept commissions placées chacune sous la présidence d'un de ses membres : 1 - évaluation des actes professionnels ; 2 - évaluation des médicaments ; 3 - évaluation des dispositifs et technologies de santé ; 4 - périmètre des biens et services remboursables ; 5 - évaluation des

stratégies de santé ; 6 - qualité de l'information médicale et diffusion ; 7 - certification des établissements de santé. Le médicament est concerné par les commissions 2, 4, 5 et 6.

La HAS est une grosse structure placée sous l'autorité d'un président et d'un directeur général. Elle emploie plus de trois cents agents permanents et bénéficie du concours de plusieurs milliers d'experts. Elle est dotée de l'indépendance financière.

Commentaires : la Haute Autorité de Santé a été créée par une loi de réforme de la Sécurité Sociale et figure dans le Code de la Sécurité Sociale, bien qu'elle ait un rôle capital de pilotage en Santé Publique. Ceci montre bien la priorité accordée à la régulation des comptes de l'assurance maladie (voir chapitre 5.7.).

2.3.1.2. Ministère de la Santé

Le ministère de la Santé a une compétence générale au point de vue réglementaire et sanitaire. Il est le garant de la Santé Publique, définit et conduit la politique de Santé Publique.

Dans le domaine du médicament, il est directement compétent pour sa distribution (grossistes et pharmacies) et dispose de l'inspection de la pharmacie. Il exerce la tutelle de l'AFSSAPS et participe au CEPS.

L'administration centrale compétente est la Direction Générale de la Santé (DGS).

2.3.1.3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) exerce les compétences techniques d'enregistrement, de contrôle et d'inspection. Comme en témoigne son appellation, elle a essentiellement une mission de police sanitaire en matière de médicament et de pharmacie (hors les officines).

Elle est en charge, notamment, des autorisations de mise sur le marché (AMM) et du système national de pharmacovigilance des médicaments, des autorisations et de la surveillance des établissements de fabrication, du contrôle des essais cliniques et de la publicité.

Le directeur général prend les décisions souverainement au nom de l'Etat en matière d'autorisation de mise sur le marché, sans recours hiérarchique possible. Les autres décisions sont prises par délégation ministérielle.

L'Agence s'appuie sur les avis de nombreuses commissions d'experts et de groupes de travail. Les principales commissions relatives au médicament sont la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché, la Commission Nationale de Pharmacovigilance, la Commission Nationale des stupéfiants et psychotropes et la Commission de la publicité des produits de santé.

L'Agence est un établissement public à caractère administratif, jouissant de l'autonomie budgétaire et de gestion, sous tutelle ministérielle. Elle est administrée par un Conseil d'Administration (où figurent des représentants de l'Etat et du personnel ainsi que des personnalités) ; elle est dirigée par un Directeur Général.

Ses compétences s'étendent en dehors du médicament et de la pharmacie, aux réactifs de diagnostic médical *in vitro*, aux dispositifs médicaux et à l'hémovigilance.

2.3.1.4. Ministère des Affaires Sociales et les Caisses Nationales d'Assurance Maladie

Le ministère des Affaires Sociales est compétent en matière de protection sociale et d'assurance maladie, notamment en ce qui concerne le remboursement des médicaments.

L'administration centrale correspondante est la Direction de la Sécurité Sociale (DSS).

Dans ce domaine, les caisses nationales (CNAMTS, caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, MSA, mutualité sociale agricole, CANAM, caisse nationale d'assurance maladie et maternité des travailleurs non-salariés des professions non agricoles) gèrent l'assurance maladie dans un cadre d'objectifs définis annuellement par le Parlement et le gouvernement (loi sur le financement de la protection sociale, LFSS), (voir chapitre 4.7.).

Elles concluent avec les syndicats représentatifs des professions de santé des conventions qui s'imposent aux praticiens qui soignent des assurés sociaux. Ces conventions pluriannuelles comportent des dispositions sanitaires et économiques concernant les médicaments remboursables.

2.3.1.5. Comité Economique des Produits de Santé

Les conditions économiques de mise sur le marché et de remboursement des médicaments remboursables sont fixées par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Le CEPS est un organisme administratif qui rassemble les ministères concernés (Santé, Affaires sociales, Economie, Industrie), les caisses nationales d'assurance maladie et l'union des organismes d'assurance maladie complémentaire .

Les missions du CEPS (voir chapitre 5.7.) sont de :

- fixer les prix des médicaments remboursables par l'assurance maladie au niveau le plus avantageux possible pour la collectivité des assurés sociaux
- suivre l'évolution des dépenses de médicaments et vérifier le respect de l'ONDAM (voir chapitre 5.7.)
- veiller à l'approvisionnement satisfaisant du marché.

Les ministres de la santé, de la sécurité sociale, de l'économie et de l'industrie notifient tous les ans les orientations relatives à la politique économique du médicament que le CEPS est chargé de mettre en œuvre et aux moyens propres à assurer le respect de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM).

2.3.1.6. Autres structures administratives

La compétence économique est d'une manière générale assurée par le ministère de l'économie et des finances, et sa Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

Le ministère de l'Industrie (Direction Générale des Stratégies Industrielles, DGSI) est en charge des aspects proprement industriels.

2.3.2. Au niveau régional

Les Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH) ont pour mission d'organiser et de réguler les établissements d'hospitalisation de leur région administrative. C'est ainsi qu'elles ont pour compétences les autorisations d'ouvertures d'établissements (ou leurs fermetures), de créations de lits (ou leurs suppressions), de l'implantation des matériels lourds, d'approbation de leurs budgets et de la répartition des crédits.

C'est par le biais budgétaire que les ARH ont été amenées à s'occuper du médicament. La pharmacie et le coût de l'innovation sont en effet des postes importants de dépenses pour les établissements. Des initiatives de natures diverses ont ainsi été prises par les ARH (groupes de travail, observatoires, réseaux, comités, etc.).

Un pas de plus a été fait par la création d'Observatoires Régionaux des Médicaments. Ces organismes ne concernent cependant que les établissements ayant passé avec l'ARH un

contrat de bon usage des médicaments (voir chapitres 5.5 et 5.7.) dont la généralisation est cependant inéluctable.

Ils sont composés de représentants des Comités du médicament des établissements de soins (COMEDIMS, cf. 2.2.3.). Ils peuvent créer des commissions et des groupes de travail. C'est une structure de conseil de l'ARH.

Les observatoires ont pour mission le suivi et l'analyse des pratiques de prescription. Ils s'intéressent particulièrement aux protocoles thérapeutiques, à leur établissement et à leur mise en œuvre. Ceci concerne surtout les médicaments onéreux ou innovants, ce qui va souvent ensemble.

Commentaires : les observatoires régionaux constituent une tentative typique de concilier une régulation médicalisée des pratiques avec un objectif de maîtrise comptable des dépenses (voir chapitre 5.7.). Il est trop tôt pour savoir quels en seront les résultats.

Les Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) ont des préoccupations analogues portant sur la consommation et les dépenses pharmaceutiques en relation avec leurs justifications et le respect des référentiels (voir chapitre 5.8.). Elles ont leur propre plan de travail. Elles s'intéressent surtout aux pratiques de ville.

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ont un rôle de recueil et d'information à propos des effets indésirables des médicaments. Ils sont les correspondants et les consultants des médecins praticiens (voir chapitre 5.6.).

Les Centres d'Etudes et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) jouent un rôle analogue (voir chapitre 5.6.).

2.3.3. Au niveau local

On ne trouve de structures spécifiques au médicament qu'à l'hôpital. Les initiatives ont d'abord été locales, le premier exemple étant le Comité des Médicaments du CHU de Bordeaux créé en 1972. Ce n'est que longtemps après que la réglementation les a généralisés et rendus obligatoires.

La Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) participe par ses avis à l'élaboration :

- de la politique du médicament au sein de l'établissement
- de la liste des médicaments dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement (voir chapitre 5.7.)
- des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments (voir chapitre 5.8.) et de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Les membres de la commission, dont la composition, fixée par décret, comprend des médecins, des pharmaciens, un infirmier ou une infirmière et, le cas échéant, les représentants des différentes vigilances, sont désignés par le directeur de l'établissement.

3. CLASSEMENT DES MEDICAMENTS

Le droit commun est que les médicaments sont librement accessibles, chacun peut les obtenir sans ordonnance chez le pharmacien.

Toutefois, des considérations de santé publique, telles que la dangerosité particulière de certains médicaments, leurs difficultés d'utilisation, la nécessité d'une surveillance médicale,

justifient que des restrictions soient apportées par la réglementation à ce principe de libre accès. Puisqu'il s'agit de la limitation d'un droit, les substances et les médicaments concernés sont nommément désignés (principe de la liste positive).

Ces médicaments ne sont obligatoirement délivrés que sur décision écrite (l'ordonnance) d'un professionnel de santé habilité. La nature et l'importance des restrictions sont évidemment variables selon les produits, qui sont pour cela classés en différentes catégories. Les principes de la classification résultent de la directive européenne 92/26 et sont donc identiques dans toute l'Union. Ceci n'empêche pas la nécessité d'un accord au coup par coup pour le classement d'un produit particulier ; en l'absence d'un tel consensus, le classement peut diverger d'un pays à l'autre (une spécialité donnée peut nécessiter ou non une ordonnance, par exemple).

En ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques, ce classement figure dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). On distingue des médicaments à prescription obligatoire et des médicaments à prescription restreinte.

3.1. Médicaments à prescription obligatoire

La délivrance d'un médicament à prescription obligatoire demande la présentation d'une ordonnance écrite établie par un professionnel de santé. Les règles de prescription varient selon les catégories (voir chapitre 5.5.). Il en existe trois catégories (et quatre listes).

3.1.1. Médicaments « listés »

Cette première catégorie concerne les médicaments qui contiennent une ou plusieurs « substances vénéneuses ». Les substances vénéneuses sont des substances dangereuses relevant de types divers (toxique, nocif, corrosif, irritant, cancérogène, tératogène, mutagène). Ce concept est très général, il concerne toutes les substances naturelles ou chimiques.

Les substances vénéneuses sont réglementairement inscrites sur une « liste ». Il existe deux, listes : liste I et liste II. La liste I comprend les substances présentant les risques les plus élevés.

Du classement des substances vénéneuses résulte automatiquement celui des médicaments qui les contiennent. Il existe donc deux listes pour les médicaments : liste I et liste II.

Les médicaments de la liste I, dits anciennement « toxiques », ont une toxicité intrinsèque forte. Ils peuvent provoquer des effets toxiques ou indésirables graves doses dépendant. Leur administration demande une surveillance médicale. Ils peuvent présenter des risques sérieux de potentialisation avec d'autres médicaments couramment associés.

Les médicaments de la liste II, dits anciennement « dangereux », ont une toxicité intrinsèque plus faible. Leur administration peut s'accommoder d'une surveillance médicale moins étroite. Les risques d'effets toxiques ou indésirables graves et les risques de potentialisation sont plus faibles.

Le classement en liste I ou II procède d'un arrêté du Ministre chargé de la Santé, sur proposition du directeur de l'AFSSAPS.

Pour les préparations magistrales, les médicaments officinaux ou hospitaliers, la présence d'une substance listée entraîne obligatoirement le classement en liste I ou II et l'application de la réglementation afférente. En ce qui concerne les spécialités (qui contiennent souvent des molécules originales non répertoriées), le classement est fait au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Toutefois, les doses unitaires faibles ou les petits conditionnements peuvent être exemptés de cette inscription et des conséquences qui en découlent comme l'obligation de prescription. Cette « exonération » est décidée par le ministre chargé de la Santé, sur proposition du

directeur de l'AFSSAPS après avis de l'Académie de Pharmacie, de la commission d'AMM et de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes.

L'utilisation des substances vénéneuses n'est pas forcément pharmaceutique. Leur définition et leur classement ont une valeur générale. C'est ainsi qu'elles peuvent être employées dans l'industrie ou pour le ménage. De même, à doses exonérées, elles entrent dans la composition de cosmétiques et de produits d'hygiène corporelle, répondant alors à la réglementation propre à ces produits.

3.1.2. Stupéfiants

Il n'y a pas de définition réglementaire des stupéfiants, sinon qu'il s'agit des substances classées ainsi par un accord international, la convention de Vienne. Ce sont celles susceptibles d'entraîner des toxicomanies.

C'est donc par accord international qu'est établie une liste spéciale. Cette liste des stupéfiants peut être éventuellement complétée par les autorités nationale en ce qui concerne les conditions de prescription et de délivrance (exemple : buprénorphine). Toute production, fabrication, commerce, détention ou usage sont interdits, sauf autorisation spéciale, notamment pour les besoins pharmaceutiques. Tout médicament contenant une de ces substances est soumis à la réglementation des stupéfiants.

3.1.3. Psychotropes

La convention de Vienne soumet de même les psychotropes (substances agissant sur le psychisme) à une réglementation spéciale concernant leur fabrication, leur commerce, leur détention et leur usage visant à prévenir les mésusages et les trafics illégaux. L'avantage de ce classement est l'harmonisation de la lutte internationale contre les abus.

Par contre, ce classement n'a pas ou peu de conséquences pour la pratique courante par rapport au listage, auquel les psychotropes sont habituellement soumis. La remise d'échantillons aux professionnels de santé est interdite.

3.2. Médicaments à prescription restreinte

Le classement en médicaments à prescription restreinte peut éventuellement se surajouter au classement en médicaments à prescription obligatoire. Ces nouvelles restrictions ne peuvent être uniquement imposées que pour des raisons de santé publique, et non économiques.

Cette deuxième classification est également inscrite pour les spécialités, dans l'AMM. Elle comporte cinq catégories non exclusives l'une de l'autre.

3.2.1. Médicaments réservés à l'usage hospitalier

Le médicament ne peut être utilisé qu'à l'hôpital. La prescription ne peut être que le fait d'un médecin hospitalier et la délivrance d'un pharmacien hospitalier.

La restriction est justifiée par les caractéristiques pharmacologiques, le degré d'innovation ou des motifs de santé publique : il s'agit essentiellement de médicaments nouveaux, difficiles à administrer ou à surveiller, comportant des risques de mésusage et surtout utilisés uniquement dans des pathologies traitées à l'hôpital.

3.2.2. Médicaments à prescription hospitalière

En raison de la nécessité de moyens adaptés au diagnostic de l'affection ou au suivi de la thérapeutique, des caractéristiques pharmacologiques du produit, de son degré d'innovation

ou encore de motifs de santé publique, certains médicaments ne peuvent être prescrits qu'à l'hôpital par un praticien hospitalier.

Les malades, par contre, peuvent suivre leurs traitements de manière ambulatoire ; les médicaments sont disponibles dans les officines de ville.

3.2.3. Médicaments à prescription initiale hospitalière

La première prescription doit obligatoirement être faite par un médecin hospitalier ; son renouvellement peut être effectué par n'importe quel praticien. Il peut être fixé un délai au-delà duquel une nouvelle prescription hospitalière est obligatoire. Les médicaments sont délivrés par les officines de ville (sauf les antirétroviraux pour lesquels il existe un double circuit, ville et hôpital).

La restriction est justifiée, chez ces malades ambulatoires, par la nécessité d'un diagnostic par des moyens adéquats ou par celle d'une surveillance particulière.

3.2.4. Médicaments nécessitant une surveillance particulière

La prescription et son renouvellement sont subordonnés à la réalisation d'exams périodiques, dont la nature et la fréquence sont précisées. Leur réalisation doit être attestée sur l'ordonnance. Ces exams concernent le suivi des effets du traitement et la prévention d'effets nocifs.

3.2.5. Médicaments nécessitant une compétence particulière

La prescription de certains médicaments et/ou son renouvellement, peut être réservée à une catégorie particulière de praticiens qualifiés (spécialistes hospitaliers et/ou libéraux), en raison des risques de mésusage ou de la technicité de leur emploi.

Remarque : les trois premières catégories de médicaments à prescription restreinte d'une part, les deux dernières d'autre part, ne sont pas exclusives les unes des autres.

4. ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

La fabrication, l'importation, l'exportation, le stockage, la distribution, l'exploitation des spécialités pharmaceutiques et autres médicaments ne peuvent être effectués que dans des établissements pharmaceutiques.

Les établissements pharmaceutiques qui doivent répondre à des normes particulières, sont autorisés et inspectés par l'AFSSAPS.

Ils dépendent d'une société propriété d'un pharmacien ou comportant dans sa gérance ou sa direction générale, un pharmacien appelé « pharmacien responsable ». Celui-ci est personnellement responsable du respect de la réglementation pharmaceutique.

CHAPITRE 5.2.

METHODES D'ÉVALUATION DES MEDICAMENTS

La valeur, c'est le caractère de ce qui a les qualités requises ou de ce qui produit l'effet voulu. Evaluer, c'est déterminer la valeur d'une chose.

Au cours de son existence, un médicament est soumis à de multiples évaluations : on en considérera ici sept. Dans ce chapitre, seront exposées les méthodes qui permettent d'y procéder ; il aura donc un caractère scientifique et technique. Par la suite, ces évaluations seront situées dans la vie du médicament d'un point de vue réglementaire et leur intérêt pour la pratique médicale sera précisé.

1. EVALUATION PHARMACEUTIQUE

L'évaluation pharmaceutique a pour objet de s'assurer de la qualité pharmaceutique. Autrement dit, le médicament tel qu'il est remis au malade, doit être bien ce qu'il prétend être. C'est le domaine par excellence de la pharmacie et des pharmaciens. On se bornera ici à quelques indications succinctes.

La qualité pharmaceutique porte sur :

- l'origine des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques
- les méthodes de fabrication et de mise en forme pharmaceutique
- les méthodes de contrôles à tous les stades de fabrication, la qualité des ingrédients, la nature et la teneur maximale des impuretés
- la conservation et la péremption ; la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur. La date de péremption figure en clair sur le conditionnement
- les conditionnements : ils sont enregistrés et comportent un certain nombre de mentions légales.

La fabrication d'un médicament comporte deux étapes :

- la fabrication des matières premières, principes actifs et excipients, dans des « usines chimiques »
- la fabrication du médicament (mise en forme pharmaceutique) dans des « usines pharmaceutiques ».

Des règles de « bonnes pratiques de fabrication », édictées par l'AFSSAPS, doivent être respectées. Ce sont des procédures qui garantissent que le résultat sera conforme à l'attente.

Ces deux types d'usines sont distincts et souvent très éloignés ; il y a en général une ou deux usines chimiques pour un principe actif donné dans le monde tandis que les usines pharmaceutiques sont nationales ou au moins régionales.

Chez le fabricant, la qualité pharmaceutique est vérifiée par le « pharmacien responsable », qui est seul habilité à libérer les lots.

Le respect de la qualité pharmaceutique est contrôlé en France par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Elle dispose pour cela d'un corps d'inspection et de laboratoires d'analyse (Paris, Montpellier). Elle peut exiger des modifications dans les processus de fabrication ou des aménagements dans les usines. Elle demande le retrait des lots qui présenteraient une anomalie, quelle que soit la gravité de celle-ci.

La qualité pharmaceutique des médicaments disponibles dans les officines françaises est donc rigoureusement vérifiée et ne pose pas, en règle, de problème sanitaire grave. Il n'en est pas de même ailleurs, notamment dans les pays en développement. Les contrefaçons connaissent en effet une extension inquiétante et constituent au niveau mondial un réel danger (notamment à travers les ventes sur Internet).

2. EVALUATION PRECLINIQUE

L'évaluation dite préclinique s'effectue *in vitro* ou sur les animaux de laboratoire. Elle précède normalement l'administration à l'homme.

L'évaluation préclinique est soumise au respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Elles sont destinées à garantir la qualité et l'intégrité des résultats des essais. « Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés et rapportés » (article L 5121-7). Leurs principes sont fixés par arrêté du Ministre chargé de la Santé sur proposition du directeur de l'AFSSAPS.

2.1. Evaluation toxicologique

On recherche ici un certain nombre d'effets nocifs que sont susceptibles de provoquer les principes actifs et de manière générale, les substances chimiques. Le métier de toxicologue est pratiqué par des vétérinaires, des pharmaciens et quelques médecins dans des centres spécialisés.

D'une manière schématique, l'évaluation toxicologique soulève deux problèmes qui ne sont pas toujours aisément résolubles. Le premier est celui de la transposition des résultats à l'homme. La sensibilité d'espèce et les différences de métabolisme expliquent l'existence de faux positifs (qui peuvent conduire à rejeter une substance intéressante) et de faux négatifs (qui peuvent rassurer à tort). On essaie de se mettre à l'abri de ces inconvénients en multipliant les espèces animales et les tests. Mais, l'interprétation en cas de discordances n'en est que plus délicate.

Le second problème est celui des métabolites. Ce sont eux qui provoquent parfois les effets nocifs. Il faut donc s'assurer que ceux qui existent chez l'homme, sont également présents chez l'animal ou sont essayés sur les tests *in vitro*.

L'existence d'une toxicité particulière, de tests positifs de mutagénèse, cancérogénèse ou tératogénèse n'exclut pas forcément la substance ; elle est à mettre en balance avec l'intérêt thérapeutique potentiel, compte tenu des difficultés de transposition à l'homme et de l'alternative thérapeutique existante. Ceci explique que l'on utilise des anticancéreux qui sont certainement mutagènes et cancérigènes et même, sous condition de mise en place d'une

contraception efficace, des substances fortement tératogènes (par exemple, rétinoïdes, thalidomide). En réalité, même sans parler des effets toxiques à fortes doses, beaucoup de médicaments présentent un risque faible de cancers (hormones) ou de malformations embryonnaires (anti-épileptiques).

La même problématique peut d'ailleurs être développée pour tous les xénobiotiques utilisés par l'homme à divers titres. L'exigence relativement ancienne d'explorer la toxicité éventuelle des substances susceptibles de devenir un médicament, est maintenant étendue à tout xénobiotique quelle que soit son utilisation, du moment que c'est chez l'homme. Reste le problème des substances anciennes. Si celles qui constituent des principes pharmaceutiques actifs ont été largement revues au fil des « validations », il n'en est pas de même des autres produits chimiques industriels ; cette question donne lieu à d'âpres débats entre autorités et fabricants.

2.1.1. Toxicologie

La toxicologie recherche les effets nocifs des xénobiotiques en fonction des doses.

La toxicologie expérimentale sur les systèmes biologiques et l'animal cherche à prévoir les manifestations nuisibles chez l'homme.

Classiquement on distingue :

- la toxicité aiguë : c'est la recherche de la mortalité animale due à une dose unique (en particulier, la DL50, dose qui tue la moitié des animaux). Elle sert à déterminer la fourchette de dose utilisable
 - la toxicologie subaiguë et la toxicité chronique : c'est l'administration continue de la substance pendant quelques jours à quelques années suivant le produit et la durée de son utilisation chez l'homme. Elles permettent d'apprécier la tolérance d'un traitement prolongé. On étudie 3 doses chez au moins 2 espèces
 - la toxicité locale : ce sont les réactions nocives au point d'administration.
- On a maintenant de plus en plus recours à des essais sur cultures de cellules.

2.1.2. Mutagénèse

La mutagénèse est la propriété de certains xénobiotiques de provoquer des mutations au sein du génome.

Il existe de multiples tests *in vitro* de mutagénèse. On en utilise toujours une batterie.

2.1.3. Cancérogénèse

La cancérogénèse est la propriété de certains xénobiotiques de provoquer l'apparition de tumeurs.

Les études de cancérogénèse portent sur plusieurs espèces animales et plusieurs doses. Elles sont longues (3 à 5 ans), coûteuses, difficiles et leur fiabilité est loin d'être assurée. L'interprétation des résultats et leur extrapolation à l'homme sont souvent délicates. Elles ne sont donc pas entreprises systématiquement. On les réserve à certains cas, si le produit appartient à une série chimique suspecte, s'il est mutagène ou s'il doit être utilisé de manière prolongée.

2.1.4. Fonctions de reproduction

On recherche les effets d'une nouvelle substance sur :

- la fertilité (nombre d'accouplements, résorption *in utero*...)
- la tératogenèse (apparition de malformations)
- les pathologies du fœtus, la mise bas et les troubles néonataux.

Les études doivent porter sur plusieurs espèces animales et inclure les métabolites.

2.2. Evaluation pharmacocinétique et pharmacodynamique précliniques

L'évaluation pharmacocinétique et pharmacodynamique de toute nouvelle substance a pour objet son devenir (pharmacocinétique) et ses effets (pharmacodynamie) chez l'être vivant. C'est le domaine de la pharmacologie expérimentale ou fondamentale.

Traditionnellement, les études sont faites chez l'animal vivant et sur plusieurs espèces. On utilise des systèmes biologiques de plus en plus simples et de plus en plus sophistiqués (de l'organe isolé à la culture de tissus ou de cellules). On en arrive ainsi à la notion de « cible » qui peut être un récepteur, une enzyme, un canal ionique, etc.

L'objectif est de prévoir ou de comprendre ce qui se passe chez l'homme. On retrouve évidemment ici les mêmes problèmes de transposition conduisant aux mêmes incertitudes qu'en toxicologie.

3. EVALUATION CLINIQUE : ESSAIS CLINIQUES

| |
|--|
| On appelle « <u>essais cliniques</u> » l'expérimentation des médicaments chez l'homme. |
|--|

Expérimenter les médicaments chez l'homme est inévitable (l'expérimentation animale et *in vitro* ne permet que des prévisions) et indispensable (on ne peut pas prescrire et administrer un médicament dont on ne connaît pas les effets bénéfiques et nocifs).

Ils ont pour objectif général de montrer qu'une substance possède les qualités nécessaires pour devenir un médicament.

Les essais cliniques sont étroitement encadrés et codifiés au point de vue technique, éthique et réglementaire. Cet encadrement ainsi que les méthodologies utilisées, font l'objet d'un consensus international poussé.

On appelle :

promoteur : la personne physique ou morale (laboratoire pharmaceutique, organisme de recherche, établissement hospitalier) qui prend l'initiative de l'essai et l'organise

investigateur : la personne physique qui réalise l'essai ou participe à sa réalisation à la demande d'un promoteur.

Il est classique de distinguer trois catégories d'essais cliniques ; comme elles se succèdent dans le temps, on parle de « phases ».

3.1. Essais de phase I

Les essais de phase I constituent les premières administrations d'une substance chez l'homme. Leur objectif est de déterminer les effets toxiques dose dépendants et la dose maximale tolérée.

Les essais de phase I sont effectués chez des « volontaires sains ». Ce terme classique ne figure pas dans la réglementation étant donné l'impossibilité de définir la bonne santé et la maladie. Un examen médical préalable est exigé et seules les personnes ne présentant pas d'anomalies cliniques ou biologiques, sont éligibles.

Les essais de phase I consistent en l'administration unique de doses croissantes chez des sujets différents (une seule administration par sujet). La première dose est déterminée d'après les résultats des expérimentations précliniques, de manière à ne provoquer aucun effet. On augmente ensuite les doses jusqu'à l'apparition d'effets. On va, en principe, jusqu'à la dose maximale tolérée ; le point d'arrêt dépend essentiellement de la nature des effets constatés.

On profite de ces administrations pour observer les effets pharmacodynamiques et déterminer les principaux paramètres pharmacocinétiques.

Les essais de phase I ne sont autorisés qu'en des lieux spécialisés et sous la responsabilité de médecins qualifiés. Ils comportent en effet quelles que soient les précautions qui les entourent, une part d'incertitude et de risque.

3.2. Essais de phase II

Les essais de phase II constituent les premières administrations chez les malades.

Ils portent donc sur des patients atteints de l'affection sur laquelle la substance étudiée est supposée, d'après les résultats de l'évaluation préclinique, être potentiellement active. Ces malades sont sélectionnés d'après des critères rigoureux de diagnostic de l'affection, de degré d'évolution et d'absence de risque particulier. Ils sont obligatoirement volontaires.

Les essais de phase II ont pour objectif de déterminer l'indication, la voie et la forme d'administration, la posologie et la durée du traitement.

Les effets de phase II se décomposent eux-mêmes en deux étapes :

- les essais de phase II précoce ou II a :
 - observation des effets pharmacodynamiques et éventuellement toxiques, ainsi que de la pharmacocinétique
 - administrations uniques ou de courte durée, à plusieurs doses
- les essais de phase II tardive ou II b :
 - recherche d'une activité thérapeutique constituant une indication potentielle

- établissement d'une relation dose/réponse ; point capital, car une erreur dans le choix de la dose à utiliser en clinique peut ruiner le développement d'un produit
- observation de la tolérance
- administrations de courte durée.

Dans certains cas (anticancéreux notamment), les premiers essais sont effectués directement chez les malades volontaires sous une forme mixte alliant les phases I et II.

3.3. Essais de phase III

Les essais cliniques de phase III sont aussi appelés « essais thérapeutiques ». Ils constituent l'élément essentiel de la connaissance en vue de l'utilisation thérapeutique des médicaments.

3.3.1. Objectifs

Les essais de phase III sont destinés à prouver l'existence ou l'absence d'effet thérapeutique d'un médicament dans une pathologie donnée. Un effet thérapeutique ne peut être démontré que chez l'homme malade. Un effet pharmacodynamique, un mécanisme d'action mis en évidence *in vitro* ou chez l'homme sain ne constituent au mieux qu'une présomption d'activité, jamais une preuve.

A côté de cet objectif principal, ils ont aussi pour objectif de déceler l'existence et la nature des effets nocifs, donc de s'assurer de l'« innocuité » dans les conditions d'emploi définies par l'essai.

3.3.2. Personnes impliquées

Les essais de phase III concernent des malades volontaires.

Ces malades sont sélectionnés selon des critères d'inclusion et des critères d'exclusion (sexe, âge, manifestations cliniques, paramètres biologiques, degré d'évolution, etc.).

Ces critères sont choisis de manière à correspondre exactement au cadre nosologique visé et de ne pas présenter d'autres caractéristiques (notamment d'autres pathologies ou d'autres traitements) susceptibles d'influencer le résultat. Ils définissent la population de l'essai.

3.3.3. Critères d'évaluation

3.3.3.1. Critères objectifs

L'évaluation porte sur des critères dits « critères terminaux » ou « critères finaux » :

- la diminution de la mortalité par guérison (et son délai) ou augmentation de la durée de la vie (avec ou sans séquelles)
- la diminution de la morbidité (incidence, chronicité, séquelles)
- le soulagement des symptômes (fréquence, intensité, durée).

Ces critères terminaux sont les seuls à avoir une signification clinique objective. Toutefois, ils sont parfois difficiles et surtout longs à observer. On les remplace donc parfois par des critères plus aisés à satisfaire, souvent biologiques ou paracliniques. On parle de :

- critères « substitutifs » lorsque la relation entre eux et les critères terminaux est démontrée
- critères « intermédiaires » dans le cas inverse.

Seuls les critères terminaux démontrent l'existence d'un effet thérapeutique. On ne saurait trop insister sur le fait que l'intérêt d'un essai clinique dépend uniquement de l'intérêt de son critère d'évaluation et, donc, de la pertinence clinique de celui-ci. Cette pierre de touche ne doit jamais être perdue de vue.

3.3.3.2. Critères subjectifs

Les critères subjectifs comprennent la qualité de la vie, le degré de satisfaction du patient ou encore ses préférences entre l'abstention thérapeutique ou diverses modalités de traitement.

Ces critères peuvent parfaitement être évalués scientifiquement. Ils peuvent venir compléter l'évaluation des critères terminaux ou s'y substituer dans certains cas. Il peut être particulièrement intéressant d'en tenir compte lorsque les bénéfices thérapeutiques objectifs sont absents ou réduits.

La mesure de la qualité de vie est souvent indispensable pour comparer des traitements affectant non seulement la durée de vie mais aussi sa qualité. Elle est particulièrement pertinente dans le contexte des pathologies chroniques ou récurrentes. Elle permet de prendre en compte le point de vue du patient (ou de son entourage) et d'ajouter aux critères d'évaluation purement médicaux des critères fonctionnels, sur les plans physique, social, affectif, etc.

La qualité de la vie est mesurée par des échelles psychométriques généralement sous forme de questionnaires auto-administrés. Il ne faut pas cependant cacher que ce domaine présente de nombreuses difficultés et que les désaccords sont grands entre les spécialistes sur les méthodes.

3.3.4. Principes

Les essais de phase III visent à acquérir une connaissance. Ils doivent donc :

- être scientifiques, c'est-à-dire mesurables et reproductibles
- crédibles, fiables
- contrôlables
- internationalisables, donc conduits selon une méthodologie reconnue par la communauté scientifique internationale
- éthiques.

Les essais de phase III sont en principe comparatifs (contrôlés).

Tout essai doit suivre un protocole élaboré à l'avance. L'organisation générale de l'essai est planifiée selon un plan expérimental dont il existe plusieurs types.

Ces méthodes sont décrites dans des revues spécialisées ou édictées sous forme de recommandations (lignes directrices) par les autorités européennes et/ou nationales. Facultatives, elles facilitent l'évaluation et la prise en compte des résultats. Elles sont adaptées selon la pathologie considérée.

3.3.5. Groupes parallèles (cohortes)

L'essai porte sur des groupes (ou lots au bras) de malades auxquels seront attribués respectivement le médicament à essayer (groupe traité) et le comparateur (groupe témoin). On compare ensuite les résultats par une méthode statistique. Il peut y avoir éventuellement plus de deux groupes s'il y a plus de deux traitements à comparer.

3.3.5.1. Groupes

Le groupe traité reçoit la substance à essayer (appelée parfois « *verum* ») selon les modalités mises au point au cours des essais de phase II.

Le groupe témoin peut recevoir :

- soit un placebo qui permet de déterminer l'efficacité absolue du médicament par rapport à l'évolution spontanée de l'affection. Il contribue à éliminer les facteurs subjectifs qui pourraient influencer le résultat (voir chapitre 2.3.) à condition d'opérer en aveugle. Mais, le placebo pose des problèmes éthiques. Son utilisation n'est justifiée que pour des

affections bénignes ou peu évolutives, des essais de courte durée ou en l'absence de traitement efficace

- soit un traitement de référence, lorsqu'il en existe un, dont l'intérêt même partiel est reconnu, les malades témoins doivent en bénéficier. Ceci permet de déterminer l'efficacité relative du nouveau médicament et son apport thérapeutique.

3.3.5.2. *Insu*

Il importe d'éliminer tous les facteurs subjectifs (effet placebo) qui pourraient perturber les résultats. Ils peuvent naître en particulier de la connaissance par le médecin ou le malade de l'appartenance au groupe traité ou au groupe témoin.

Pour pallier à cet inconvénient, on opère en (double) insu (ou double aveugle) : malades et investigateurs sont laissés dans l'ignorance de ce qui est réellement administré. Ceci pose des problèmes techniques de réalisation pratique et de maintien de l'insu, sur lesquels on ne s'étendra pas ici.

3.3.5.3. *Allocation des traitements*

Pour que la comparaison statistique ait un sens, il importe que les deux groupes de malades soient identiques vis-à-vis de tous les paramètres pouvant influencer les résultats. Certains sont connus (par exemple, âge, forme clinique, degré d'évolution, etc.) et donc contrôlables. La répartition des malades entre les groupes peut en tenir compte (stratification). Mais, la plupart ne sont sûrement pas identifiés.

Le seul moyen d'être certain que ces facteurs se répartissent de manière équivalente entre les deux groupes, est de les constituer par tirage au sort. Ceci ne garantit évidemment pas que l'identité soit parfaite pour tous les facteurs, mais que la probabilité statistique pour que la répartition soit inégale de manière significative, est faible.

3.3.5.4. *Analyse statistique*

Les résultats des deux groupes vis-à-vis des critères d'évaluation sont comparés grâce à l'analyse statistique. Le choix et la pratique des tests statistiques est une affaire de professionnel.

On teste l'« hypothèse nulle » c'est-à-dire l'hypothèse de l'absence de différence entre les deux groupes. On se fixe des seuils de signification statistique :

- pour le risque de première espèce ou risque α , de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas (en général 5 %)
- pour le risque de deuxième espèce ou risque β , de ne pas conclure à une différence alors qu'elle existe.

La connaissance scientifique ainsi donnée par les essais cliniques est donc une connaissance statistique, donc présentant un risque connu d'erreur.

3.3.6. Comparaisons intra-individuelles

Dans ce plan expérimental, chaque malade reçoit successivement chacun des traitements (*verum*, placebo, traitement de référence, etc.) dans un ordre aléatoire.

Le malade est son « propre témoin » puisque les comparaisons se font entre les différentes périodes. Cela diminue évidemment la variabilité statistique.

Ce plan n'est utilisable que pour des affections chroniques. Il faut que l'état de base des malades soit stable, c'est-à-dire qu'ils reviennent au même état entre chaque période

thérapeutique (la guérison est exclue !). Cette exigence méthodologique limite fortement l'emploi de ce plan.

Le tirage au sort porte sur l'ordre des traitements. L'essai s'effectue en insu.

3.3.7. Appariement

On constitue des paires de malades aussi proches que possible. Cet appariement porte sur un ou plusieurs paramètres, tels que le sexe, l'âge, la forme clinique et le degré d'évolution de l'affection traitée, les traitements et les pathologies associés, etc. Les facteurs pouvant influencer le résultat sont évidemment pris en compte.

L'avantage statistique est de diminuer la variabilité à l'intérieur des paires et donc d'augmenter la part due aux traitements dans les différences de résultats. L'analyse se fait en considérant les différences obtenues dans chaque paire.

Le tirage au sort est effectué pour chaque paire et l'aveugle est respecté. Le problème réside dans la difficulté à constituer des paires.

3.3.8. Plans séquentiels

Les plans séquentiels consistent à faire, chaque fois que l'on dispose du résultat d'un malade (ou d'une paire en cas d'appariement), un test statistique choisi à l'avance (il en existe plusieurs). La valeur du test varie donc au fur et à mesure de la réalisation de l'essai. On a défini une règle d'arrêt de l'essai lorsque le test atteint une valeur donnée. Les valeurs frontières correspondent à l'hypothèse nulle (absence de différence entre les traitements) et à l'hypothèse alternative (existence d'une différence entre les traitements) ; elles dépendent des risques d'erreur acceptés.

Ces plans, complexes au point de vue statistique, ont l'avantage de donner des résultats (relativement) rapides et de permettre d'exposer un minimum de malades au traitement inférieur. Mais, ils ne sont facilement réalisables que pour des traitements brefs.

3.3.9. Essais de phase III ouverts (non contrôlés)

Les essais de phase III contrôlés constituent le « *gold standard* » de l'évaluation clinique des médicaments, la méthode qui donne le plus haut degré de certitude dans la connaissance de leurs effets thérapeutiques. Il peut donc sembler paradoxal de parler d'essais ouverts ou de phase III non contrôlée.

On peut cependant y recourir dans des cas particuliers. Il n'y a alors qu'un groupe de malades traités par la substance à essayer. La contribution des facteurs subjectifs aux résultats n'est évidemment pas appréciée.

Les essais ouverts peuvent par exemple être nécessaires lorsqu'il ne serait pas éthique de soumettre des malades à un placebo, même en l'absence de traitement de référence valable. C'est l'exemple d'affections toujours mortelles : la survie d'un seul patient suffit à prouver l'activité d'une substance.

Les résultats peuvent également être comparés à l'évolution spontanée de la maladie lorsqu'elle est bien connue. On parle alors de « témoins historiques ».

3.4. Qualité et loyauté des essais

3.4.1. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble de règles et de procédures faisant l'objet d'accords internationaux. Elles portent sur la manière d'organiser et de procéder à un essai clinique, c'est-à-dire sur la forme et jamais sur le fond.

Les BPC sont édictées par l'Union Européenne et transcrites dans la réglementation française. Elles sont légalement obligatoires pour tout essai.

Suivre les BPC, c'est garantir la fiabilité et la crédibilité d'un essai, donc de permettre sa reconnaissance par les autorités scientifiques et réglementaires.

Les BPC prévoient des procédures de contrôle de qualité ainsi que l'obligation d'un système d'assurance de qualité indépendant des investigateurs et de la direction de l'essai.

Pour les essais qui lui sont soumis, l'autorité (en France, l'AFSSAPS) peut faire procéder à des inspections. En cas de manquement, des observations sont faites qui peuvent amener la disqualification de l'essai et/ou des investigateurs. En cas de fraude manifeste, des poursuites ordinaires et/ou pénales sont possibles.

3.4.2. Trucages, fraudes et autres astuces

Un certain nombre d'affaires ont rendu public le risque de trucages ou de fraudes au cours des essais cliniques. Ce problème n'est pas exactement superposable à celui des fraudes au cours de la recherche scientifique car les motivations économiques et financières sont ici dominantes. Il revêt plusieurs aspects de significations différentes.

La non publication des résultats des essais est souvent évoquée. Elle semble plus rare qu'il n'a été dit, simplement parce que seuls les essais dont on estime qu'ils seront positifs sont entrepris. Par ailleurs, l'institution de registres publics des essais et celle de comités de suivi rendent difficile leur escamotage.

Plus subtile est l'orientation des essais en sélectionnant les questions, les critères de jugement, les patients (il n'y a pas d'essais neutres). L'essai peut alors être incontestable, mais il n'éclaire qu'une partie soigneusement sélectionnée du problème. Le problème est la limite dans laquelle la pratique médicale en tiendra compte.

Les discussions techniques sur les méthodes statistiques, les seuils de signification, les plans expérimentaux, le traitement des cas perdus de vue, l'exclusion de données, etc. ne sont accessibles qu'aux spécialistes et ne sont pas forcément évidentes. Elles peuvent cependant conditionner les conclusions.

Les fraudes manifestes telles l'invention de patients, le bidouillage des données, l'oubli d'observations, etc. sont certainement rares, mais elles ne sont pas impossibles.

La soumission des articles à des journaux à comité de lecture n'est pas une garantie absolue, même si on dispose maintenant de méthodes pour déceler les trucages les plus grossiers. Il en est de même de l'examen déjà plus approfondi des dossiers auquel procède les autorités d'enregistrement. L'accès aux données sources complètes demande une véritable enquête qui n'est possible que dans quelques cas au cours d'inspections officielles.

Enfin, les dossiers truqués ne sont pas exclus, mais restent exceptionnels ; les discussions d'experts autour des méthodes utilisées sont fréquentes ; l'orientation des essais dans le sens souhaité est pratiquement constante.

3.5. Ethique : loi HURIET-SERUSCLAT

Même si cela est inévitable -il serait inconcevable d'utiliser un médicament sans connaître au préalable l'existence et la nature de ses effets thérapeutiques et nocifs éventuels- expérimenter chez l'homme pose évidemment d'importants problèmes éthiques. Les fondements de la licéité des essais cliniques font l'objet d'un consensus international (déclaration d'Helsinki

modifiée). En France, ils sont autorisés dans les conditions définies par la loi HURIET-SERUSCLAT modifiée (2004) et ses décrets d'application.

En ce qui concerne le médicament, une recherche biomédicale est un essai clinique visant à établir son efficacité et son innocuité, à mesurer ses effets pharmacodynamiques, à préciser sa pharmacocinétique et à mettre en évidence ses (éventuels) effets indésirables.

Deux types d'études ne relèvent pas de la loi :

- les recherches non interventionnelles (sauf s'il s'agit de produits sanguins labiles, de tissus issus du corps humain et de préparations de thérapie cellulaire). Ces recherches visent à évaluer des stratégies médicales relevant de la pratique courante et des médicaments utilisés selon leur AMM. La prescription précède toujours l'inclusion de la personne dans la recherche
- les recherches d'évaluation des soins courants où il s'agit d'évaluer des actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante et font l'objet d'un consensus professionnel. Le consentement éclairé du patient doit cependant être recueilli. Toutefois, relèvent de la loi les combinaisons innovantes de produits.

La loi pose en principe que « l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ». Elle est donc pour l'essentiel une loi de protection des personnes qui acceptent de participer aux essais cliniques.

Elle leur offre trois garanties, le consentement éclairé, l'assurance obligatoire et l'avis préalable d'un comité de protection des personnes.

- Le consentement éclairé : nul ne peut être inclus dans un essai s'il n'a pas préalablement et par écrit donné son « consentement libre et éclairé ».

L'investigateur communique à la personne sollicitée les informations sur l'essai, prévues par la loi et résumées dans un document écrit.

Après avoir été ainsi dûment informée, la personne donne son consentement par écrit (des dispositions prévoient les cas où cela est impossible).

- L'assurance : le promoteur doit obligatoirement prendre une assurance pour l'essai. En cas de dommage, l'indemnisation est à sa charge, sauf à prouver qu'il n'est pas dû à sa faute (régime dit du renversement de la preuve).
- Les Comités de Protection des Personnes (CPP) : le ministre chargé de la Santé agréé, pour 6 ans, au niveau régional des comités de protection des personnes, dont il fixe la compétence territoriale. Ces comités sont dotés de la personnalité juridique. Leurs 14 membres sont nommés pour 3 ans renouvelables par le préfet et ne font pas tous partie des professions de santé.

Ces comités sont consultatifs, mais leur consultation préalable à l'essai est obligatoire. L'avis porte sur les conditions de validité de la recherche. Les points principaux sont la protection des personnes et les conditions de recueil du consentement éclairé.

Les CPP ne sont ni des comités d'éthique (même s'ils se réfèrent à la déclaration d'Helsinki), ni des comités scientifiques. Toutefois, les modifications législatives de 2004 qui font porter leurs avis sur « la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions », peuvent faire craindre une dérive dans ce sens.

Les essais des médicaments sont placés « sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ». Ils doivent être conformes aux Bonnes Pratiques

Cliniques. Les lieux où ils se déroulent doivent bénéficier d'une autorisation du Préfet de Région s'ils se trouvent en dehors des lieux de soins ou si les conditions cliniques des patients dans la recherche sont différentes de celles habituellement rencontrées dans ces lieux, ou si la recherche correspond à la prise en charge de pathologies différentes de la spécialité médicale de ces lieux. Elle est attribuée pour une durée de cinq ans. Les effets nocifs éventuels sont notifiés par le promoteur à l'AFSSAPS, à l'EMA et au CPP compétent.

Les participants bénéficient d'un examen médical préalable et adapté à la recherche. Ils ne peuvent pas participer à un nouvel essai avant la fin d'une période d'exclusion dont la durée varie en fonction de la nature de la recherche. La participation à un essai ne donne pas lieu à rémunération mais éventuellement à une indemnité en compensation des contraintes subies. Le cumul de ces indemnités ne peut pas dépasser un plafond annuel. Un fichier national concernant toutes les personnes incluses dans un essai permet de vérifier le respect de ces dispositions.

Depuis 2004, le régime des essais cliniques est celui de l'autorisation administrative préalable. Après avoir recueilli l'avis du CPP compétent territorialement, le promoteur doit obtenir, avant de commencer l'essai, le feu vert de l'AFSSAPS. Celle-ci peut demander des modifications au protocole, autoriser, suspendre ou interdire l'essai. L'AFSSAPS tient à jour un registre des essais cliniques se déroulant en France.

4. EVALUATION CLINIQUE : PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

La pharmaco-épidémiologie met en oeuvre le raisonnement et les méthodes épidémiologiques pour évaluer les effets des médicaments.

« L'épidémiologie est l'étude des rapports constants entre les maladies ou tout autre phénomène biologique (ici les effets des médicaments) et divers facteurs (mode de vie, environnement, milieu social, particularités individuelles) susceptibles d'exercer une influence sur leur fréquence, leur distribution, leur évolution ».

Contrairement aux essais cliniques qui constituent par nature des expérimentations, les études pharmaco-épidémiologiques sont des « études de la réalité ». C'est pour cela que l'on parle d'études et non d'essais.

Elles ont pour objectif l'évaluation du médicament dans ses conditions usuelles d'emploi. Elles sont employées afin de connaître les bénéfices thérapeutiques réels procurés par le médicament et aussi ses effets nocifs, dans le cadre de son utilisation normale, ainsi que ses modalités d'utilisation. Elles n'interviennent donc qu'après la mise sur le marché du médicament.

La pharmaco-épidémiologie est utile :

- pour décrire l'usage fait d'un médicament
- en pharmacovigilance pour apprécier la fréquence d'un effet indésirable, les facteurs de risque et le risque relatif
- pour aider au choix entre traitements

- pour servir de base aux études pharmaco-économiques.

Les études de pharmaco-épidémiologie doivent être :

- scientifiques, c'est-à-dire mesurables et reproductibles
- crédibles, fiables
- contrôlables, au besoin par des inspections
- internationalisables, donc conduites selon une méthodologie reconnue par la communauté scientifique internationale
- éthiques.

4.1. Etudes observationnelles (épidémiologie descriptive)

Les études observationnelles consistent en l'observation d'une pratique sans intervenir sur le cours naturel des choses.

Tout se serait passé de la même façon s'il n'y avait pas eu d'étude. Elles réalisent une description la plus fidèle possible de la réalité du terrain. Elles sont encore appelées « études d'utilisation » ou « études de bon usage » ou « études non-interventionnelles ».

On cherche à savoir, à l'échelle d'une région ou d'un pays, par qui, comment et pourquoi un médicament est prescrit, délivré ou utilisé. On distingue :

- des études de prescription qui décrivent la population des médecins prescripteurs, leurs motivations et leurs pratiques (posologie, durée, etc.)
- des études de délivrance qui décrivent la population des pharmaciens dispensateurs et leurs pratiques (clientèle, recommandations, etc.)
- des études de consommation qui décrivent la population des utilisateurs et leurs pratiques (achat, utilisation, observance, etc.).

Ces descriptions peuvent être comparées à un référentiel d'usage défini *a priori*.

Ces études constituent une aide à la décision pour les industriels et les pouvoirs publics. Par contre, elles ne permettent pas une analyse de causalité (au mieux de coïncidence).

4.2. Essais (études) pragmatiques

Les essais pragmatiques visent à évaluer l'intérêt global d'un traitement par comparaison à une stratégie thérapeutique existante.

Par habitude, on parle d'essais pragmatiques alors que l'on devrait parler d'études pragmatiques.

| | Essai classique | Essai pragmatique |
|-------------------------------|--|--|
| patients | sélectionnés, monopathologie | tout venant |
| témoins | placebo ou référence | traitements usuels |
| médecins | investigateurs | prescripteurs habituels |
| traitement | posologie optimale contexte contrôlé | posologie variable contexte variable |
| protocole | tirage au sort double insu | tirage au sort facultatif absence d'insu |
| suiti | systematisé | usuel |
| observance | contrôlée | aléatoire |
| critères d'évaluation | un principal, rapport bénéfices/risques | multiples, rapport avantages/inconvénients |
| analyse | test statistique | choix |
| résultats attribuables | au médicament | au médicament et au contexte |
| extrapolation | difficile | directe |
| intérêt | connaissance explicative AMM | connaissance pratique stratégies thérapeutiques |

On compare deux groupes de malades tout venant, traités soit par le traitement à évaluer, soit par le traitement de référence, dans les mêmes conditions que s'il n'y eût pas d'essai. On devrait donc parler d'études pragmatiques et non d'essais pragmatiques.

La répartition des malades peut se faire ou non par tirage au sort. Il n'y a pas d'insu. Les critères d'évaluation sont les mêmes que pour les essais cliniques ; on en considère en général plusieurs, car dans la pratique, tous ont une signification.

A la différence des essais cliniques, les études pragmatiques ne procurent pas une connaissance explicative. Elles constituent une aide au choix entre deux médicaments ou mieux deux stratégies thérapeutiques. Elles ont pour but d'améliorer l'usage courant. Ces essais devraient s'imposer pour apprécier la réalité de l'apport des nouveaux médicaments et pour adapter les stratégies thérapeutiques recommandées.

4.3. Cohortes

On appelle cohorte un groupe de sujets suivis dans le temps.

Il s'agit ici de suivre des malades traités par un médicament et de voir ce qu'ils deviennent. Les cohortes sont le plus souvent prospectives.

Cette définition est très générale. Si on y réfléchit :

- les essais comparatifs de phase III sont un cas particulier où le contexte est défini par la sélection des patients et de l'existence d'un groupe témoin
- les essais pragmatiques sont un cas particulier où les malades sont suivis dans les conditions usuelles d'emploi du médicament
- les études observationnelles sont des cohortes spontanées.

En pharmaco-épidémiologie, on réserve le nom de cohortes à des études de longue durée et en règle, d'effectifs importants. Elles sont ou non comparatives. La constitution des groupes peut être faite par tirage au sort. Les conditions de prescription et de surveillance sont celles de la pratique courante ; il n'y a pas d'insu.

Elles servent à mettre en évidence l'intérêt d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique. En pharmacovigilance, on peut suivre les effets indésirables qui surviennent dans une cohorte non comparative.

Les cohortes permettent d'évaluer plusieurs événements survenant après une même exposition (la prise du médicament). Elles sont surtout utiles en pharmacologie si l'événement observé est fréquent (de 1 % à 1 %*c*), sinon le nombre de sujets nécessaires est vite rédhibitoire et si la période de suivi nécessaire ne dépasse pas quelques années.

Les inconvénients, hors le nombre de sujets et les délais, sont la lourdeur de la gestion et surtout la nécessité de prévoir les données à recueillir (on ne peut étudier que ce que l'on a prévu et rien d'autre).

4.4. Etudes cas-témoins

Les études cas-témoins comparent la fréquence d'une caractéristique ou d'un facteur de risque chez des sujets présentant un événement donné (cas) et des sujets ne les présentant pas (témoins).

Le « facteur de risque » est ici la prise d'un médicament ; l'« événement » est souvent la survenue d'un effets indésirable, mais parfois un critère d'efficacité. Cela concerne des événements rares.

Les études cas-témoins sont fondées sur une hypothèse : tel événement favorable ou défavorable est lié à la prise d'un médicament. Il faut donc avoir une idée *a priori* issue de l'observation ou, en pharmacovigilance, de la notification spontanée.

Les études cas-témoins partent donc de l'événement pour identifier les expositions associées. Elles permettent l'étude de plusieurs facteurs de risque potentiels, mais d'un seul événement. Elles sont particulièrement adaptées à l'étude d'événements rares, facilement identifiables, souvent retardés, avec des expositions fréquentes (prise d'un médicament).

La difficulté de ces études est la constitution du groupe témoin qui doit être aussi proche que possible du groupe cas : idéalement il n'en diffère que par la prise du médicament. Habituellement, on procède par appariement : on recherche pour chaque cas un ou plusieurs témoin sur des critères fixés à l'avance (même maladie, même stade évolutif, même sexe, même âge, etc.).

Le résultat est donné en « *odds ratio* », « côte d'exposition ».

| | Nombre de cas | Nombre de témoins |
|----------------------|---------------|-------------------|
| Patients exposés | a | b |
| Patients non exposés | c | d |

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a/d}{b/c}$$

La côte d'exposition quantifie la force de l'association entre la prise du médicament et la survenue de l'événement. Mais en aucun cas, elle ne permet d'affirmer la relation de causalité.

Elle doit être accompagnée de son intervalle de confiance : on ne peut affirmer l'association que si 1 n'est pas compris dans l'intervalle de confiance.

Ces études ont l'avantage d'être rapides (relativement), car elles sont rétrospectives, et il suffit (*sic*) de recueillir les données. Donc, elles sont (relativement) peu coûteuses.

Mais, elles ne permettent pas de calcul d'incidence et elles exposent à de nombreux biais, que l'on est jamais sûr d'avoir tous évités. Les discussions techniques resurgissent à chaque occasion : il est donc prudent de ne considérer que les cas où l'association est forte.

4.5. Etudes cas-cohortes

Cette méthode combine les deux précédentes. Elle repose sur l'existence de vastes cohortes suivies pendant de nombreuses années, pour des raisons tout à fait autres. Il s'agit surtout du suivi individuel par des organismes de recherche ou d'assurance. On peut y repérer les sujets présentant l'événement en cause, puis sélectionner des témoins et comparer les expositions.

4.6. Méta-analyses

Une manière de contourner les difficultés est de rassembler les résultats de toutes les études existantes dans une même étude, appelée méta-analyse. Cette approche est difficile et demande de grandes précautions méthodologiques.

Si la méta-analyse permet d'augmenter la puissance puisqu'il y a plus de sujets, la qualité et la comparabilité des études posent le plus souvent question. On procède donc souvent à une sélection des études ou essais, ce qui peut avoir pour effet de modifier les résultats selon sa sévérité. Les méta-analyses sont donc à considérer avec prudence.

5. EVALUATION CLINIQUE : RISQUE ET PHARMACOVIGILANCE

L'utilisation d'un médicament comporte toujours un risque. En thérapeutique, comme dans toute activité humaine, le risque zéro n'existe pas. Le risque encouru doit donc être évalué dans toute la mesure du possible.

La pharmacovigilance est la partie de la pharmacologie qui a pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.

Ce chapitre concerne les méthodes utilisées en pharmacovigilance. Les premières concernent le diagnostic d'un effet indésirable chez un malade, les secondes l'identification d'un effet indésirable dû à un médicament.

5.1. Risque individuel : imputabilité

Devant un « événement » nocif survenant en cours de traitement, le problème est celui du diagnostic étiologique, sachant que le médicament n'en est en règle que l'une des causes possibles. Or, sauf cas tout à fait particulier, il n'existe pas de signe pathognomonique d'accident médicamenteux.

Il a donc été nécessaire de développer des méthodes permettant d'apprécier la vraisemblance ou l'invraisemblance de l'origine médicamenteuse d'un événement. Il s'agit donc d'une évaluation à caractère probabiliste.

On appelle « imputabilité » la probabilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement nocif.

Imputer, c'est déterminer l'imputabilité. On dispose pour cela de diverses méthodes. Outre une aide au diagnostic, l'utilisation d'une méthode d'imputabilité a l'intérêt d'homogénéiser les jugements et de faciliter les comparaisons nationales et internationales. En France, le système national de pharmacovigilance utilise une méthode officielle.

5.1.1. Principes de la méthode française d'imputabilité

Chaque médicament pris par le malade au moment de l'événement est imputé indépendamment des autres.

On distingue l'imputabilité intrinsèque qui repose sur les caractéristiques de l'observation et sur elles seules, de l'imputabilité extrinsèque qui repose sur les données de la littérature.

L'imputabilité intrinsèque permet de classer l'observation selon un score pondéré en paraissant : exclue, douteuse, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

L'imputabilité extrinsèque qui est un paramètre collectif ne suffit, en aucun cas, à emporter la conviction pour une observation individuelle. Elle expose à des faux négatifs (effet indésirable inconnu, mais manifeste cliniquement) ou à des faux positifs (effet indésirable connu, mais non responsable).

5.1.2. Mise en œuvre de la méthode française d'imputabilité

L' imputabilité intrinsèque repose sur :

- des critères chronologiques :
 - intervalle entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable, qui peut être très suggestif, incompatible, compatible
 - évolution à l'arrêt du traitement, qui peut être suggestive, non concluante ou non suggestive
 - réadministration éventuelle, qui peut être positive, négative ou, heureusement le plus souvent, non faite.

Le score chronologique résulte de la combinaison de ces trois critères

- des critères sémiologiques :
 - sémiologie, signes évocateurs ou non
 - facteurs favorisants connus
 - examen complémentaire spécifique fiable, positif, négatif ou non disponible
 - existence ou non d'une autre étiologie possible.

Le score sémiologique résultant de la combinaison de ces quatre critères.

Ces deux scores combinés conduisent au score d'imputabilité intrinsèque avec cinq scores possibles : très vraisemblable, vraisemblable, plausible, douteuse ou paraissant exclue.

L'imputabilité extrinsèque consiste en la cotation de la bibliographie en : jamais publié, non décrit, non notoire, notoire. Elle est très utile pour qualifier le degré de nouveauté d'un effet inattendu.

Les détails sur la mise en œuvre de la méthode française sont donnés au chapitre 6.7. S'il est clair qu'elle est destinée avant tout aux professionnels de la pharmacovigilance, ses principes qui font surtout appel au bon sens, peuvent être utiles à tout praticien.

A noter que l'association ARME-Pharmacovigilance, propose une méthode disponible également en informatique, fondée sur un modèle logistique, étalonné à partir d'observations réelles. A la différence de la méthode officielle, elle aboutit à une probabilité de responsabilité allant de 0 à 1.

5.2. Risque collectif : méthodes d'identification des effets indésirables d'un médicament

5.2.1. Notification spontanée

La notification spontanée consiste en une collecte passive d'événements indésirables pouvant être dus à un médicament. Les cas sont signalés par un médecin, plus rarement par un autre professionnel de santé.

Cette déclaration est une obligation légale en France pour les effets indésirables graves ou inattendus. Elle s'effectue auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance de la région où exerce le professionnel de santé.

La notification spontanée souffre d'une évidente sous-notification. On peut l'améliorer en milieu hospitalier par une interrogation systématique des praticiens (notification provoquée) ou en associant à l'organisme de recueil un centre de renseignements et de consultation sur le médicament (notification sensibilisée).

La notification spontanée permet de déceler un problème potentiel, d'en évaluer grossièrement la gravité et l'urgence, mais non d'apprécier une fréquence. C'est un système d'alerte uniquement, mais c'est le plus efficace.

5.2.2. Enquêtes

Lorsqu'un problème est identifié, une enquête vise à rassembler rapidement toutes les informations disponibles en interrogeant les centres régionaux, les services hospitaliers intéressés, les réseaux de médecins concernés, des pharmaciens et en consultant les banques de données et la bibliographie. Une enquête vise à être le plus exhaustif possible à un instant donné, mais n'a pas un caractère strictement scientifique : c'est une aide à la décision.

5.2.3. Etudes

Les études, au contraire, visent à la connaissance scientifique. Elles portent sur la nature, la fréquence, les circonstances de survenue et les facteurs favorisants d'un effet indésirable donné. Elles sont surtout intéressantes pour des effets difficiles à mettre en évidence, en dehors de circonstances d'urgence.

Les études de pharmacovigilance font appel aux méthodes de la pharmaco-épidémiologie. Les cohortes prospectives ont un intérêt relativement limité en pharmacovigilance. Même si elles portent sur de vastes populations, elles peinent à déceler un effet rare.

Les études cas - non cas consistent à comparer au sein d'une base de données de cas de pharmacovigilance générée par la notification spontanée, la fréquence de personnes ayant pris un médicament présentant ou non un effet indésirable donné. Elles ont surtout pour intérêt de générer rapidement (et même automatiquement) des signaux d'alerte.

Les études cas/témoins (et cas/cohortes) sont plus intéressantes. Elles sont rétrospectives et peuvent donc donner une réponse dans des délais raisonnables, mais non en urgence. Elles utilisent des données existantes. Elles permettent d'avoir une idée du risque relatif. Cependant, elles sont souvent délicates à mettre en œuvre et sont tributaires de la qualité et de la disponibilité des données.

6. EVALUATION SOCIALE

On entendra par évaluation sociale l'étude de l'impact de l'utilisation du médicament sur la société et, réciproquement, ce que la société fait au médicament.

Le médicament peut modifier la société. C'est une chose tellement évidente que l'on n'en parle pas ou alors en termes purement sanitaires. Les exemples ne manquent pourtant pas :

- la condition féminine a totalement été bouleversée dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle par les contraceptifs oraux au point qu'il s'agit là d'une des dates majeures de l'histoire de l'humanité
- les traitements de la ménopause constituent, en moins dramatique, un exemple analogue. Certaines oppositions qu'ils rencontrent peuvent être d'ailleurs du même type que celles connues en leur temps pour les contraceptifs oraux
- les médicaments participent à l'allongement de la durée de la vie et à sa qualité
- les psychotropes ont entièrement renouvelé la manière dont les maladies mentales sont considérées ; les « fous » ont disparu
- les maladies « honteuses », comme la tuberculose ou la syphilis, ne déshonorent plus les familles.

On imaginera sans peine beaucoup d'autres exemples.

A contrario, l'absence de traitements efficaces contre la maladie d'ALZHEIMER en font des problèmes de société.

Inversement, la société est placée devant un choix : ou le médicament est une affaire purement individuelle, et elle n'a rien à dire et rien à faire, ou le médicament regarde la collectivité, et elle doit s'en occuper en s'assurant que tous ceux qui en ont besoin puissent y avoir accès. La façon dont sont pris en charge les médicaments par la collectivité est un des traits qui caractérisent une société.

Cette prise en charge n'est pas un problème simplement sanitaire, sinon les contraceptifs oraux (ou l'interruption volontaire de grossesse) n'auraient jamais été remboursés. C'est un problème de société. Tout comme les limites de la prise en charge des biens et produits de santé, sachant que leur fixation est aussi un choix de ceux qui pourront accéder aux soins.

De tels choix sont évidemment du domaine politique puisque celui-ci est, en démocratie, l'interprète de la volonté de la société. Il serait nécessaire qu'ils soient éclairés par des évaluations des effets sociaux de l'utilisation et de la prise en charge éventuelle des médicaments.

Il existe des études historiques, sociologiques et philosophiques sur l'impact des thérapeutiques sur la société. Mais l'évaluation sociale se fait rare, sinon inexistante, lorsqu'il s'agit de décisions concernant la prise en charge des médicaments, notamment les nouveaux, par la collectivité. Une telle carence mériterait d'être corrigée.

7. EVALUATION ECONOMIQUE : PHARMACO-ECONOMIE

La pharmaco-économie applique au médicament
les concepts et les techniques de la science économique.

Elle fait partie de l'économie de la Santé qui analyse les coûts des programmes de santé, des techniques médicales et des médicaments ainsi que leurs conséquences pour le système de santé et pour la société.

Le développement de la pharmaco-économie est important dans certains pays (Canada, Australie, USA). En France, si des « études médico-économiques » sont réalisées depuis quelques années, cette discipline reste secondaire. Ces différences d'intérêt sont dues à celles existant entre les systèmes de prises en charge des dépenses.

Les études de pharmaco-économie ont pour but de calculer ce que coûte l'emploi du médicament en termes monétaires.

Il peut s'agir de prévisions lorsqu'elles sont réalisées avant la mise sur le marché et la détermination des conditions économiques de celle-ci (voir chapitre 5.7.).

Il s'agit de constatations lorsqu'elles portent sur les utilisations réelles.

Les études de pharmaco-économie peuvent porter sur un seul médicament. Elles sont souvent comparatives entre plusieurs médicaments ou alternative de stratégies thérapeutiques. Plus qu'à un calcul d'avantages et de coûts absolus, elle s'intéresse plutôt à des coûts relatifs :

- intérêt thérapeutique maximal pour un budget donné
 - coût minimal pour un intérêt thérapeutique identique
- afin de faciliter des choix médicaux et économiques.

Ces études sont (théoriquement au moins) utiles pour aider au choix des décideurs publics (état, organismes de protection sociale) ou privés (industriels, assureurs). Malheureusement, elles posent beaucoup de problèmes de méthodologie, de réalisation et de fiabilité, ce qui limite leur utilisation en pratique.

7.1. Coûts

Les coûts d'un traitement représentent l'ensemble des ressources mobilisées par un traitement. Ils sont en règle exprimés directement en valeur monétaire ; sinon, on les traduit en argent, on les monétarise.

On décrit :

- des coûts directs engendrés par le traitement (prix du médicament, des soins infirmiers, des consultations, des hospitalisations, des examens...) et les coûts non médicaux que le patient peut avoir à supporter du fait de son état de santé ou de son traitement
- des coûts indirects conséquences de la maladie et du traitement (perte de temps, pertes de production, absentéisme, etc.)
- des coûts intangibles qualitatifs et subjectifs (stress, altérations des conditions de vie, etc.).

Les difficultés d'identification, d'appréciation et de monétarisation vont croissantes des uns aux autres. De fait habituellement, seuls les coûts directs sont pris en compte. C'est une simplification justifiée lorsqu'on compare, par exemple, les coûts de deux médicaments appartenant à la même classe pharmacothérapeutique et d'un intérêt thérapeutique équivalent ; la comparaison des coûts directs suffit alors. Mais, la plupart des cas sont beaucoup plus complexes.

7.2. Bénéfices

Les bénéfices d'un médicament (d'un traitement) sont extra économiques et économiques.

Les bénéfices extra économiques sont évidemment à considérer en premier lieu :

- bénéfices cliniques : ils sont estimés à partir des données expérimentales d'évaluation clinique mais ils ne sont vraiment pertinents qu'à partir des résultats de l'utilisation courante (performances).

Leur expression est diverse : guérison, années de survie, amélioration ou suppression des symptômes, etc.

- mesure du bien-être : ce sont les bénéfices subjectifs pour le patient ou son entourage, comme le degré de satisfaction ou la qualité de vie.

Les bénéfices économiques sont directs ou indirects, de la même façon que les coûts.

Les mêmes problèmes que pour l'estimation des coûts se posent ici, notamment ceux de l'unité de comparaison et de la valorisation.

7.3. Etudes de pharmaco-économie

Les études pharmaco-économiques sont effectuées au cours du développement, avant la commercialisation pour éclairer l'entreprise sur ses choix stratégiques ou pour justifier d'un avantage économique auprès des décideurs. Elles le sont aussi *a posteriori* pour justifier ou infirmer les choix effectués.

Elles nécessitent au préalable de disposer de données fiables de pharmacologie clinique (efficacité, tolérance) et de données épidémiologiques crédibles (mortalité, morbidité, facteurs de risque, description de la population-cible correspondant aux indications). Ces données sont souvent pour le moins difficiles à recueillir.

La difficulté principale pour un pharmacologue est la comparaison des intérêts thérapeutiques. Le raisonnement pharmaco-économique n'est pertinent que lorsqu'ils sont égaux ou proches. S'ils ne le sont pas, le problème est de savoir combien on peut accepter de payer en plus pour un degré de progrès thérapeutique donné ; la réponse n'est pas que l'on payera n'importe quoi pour n'importe quelle amélioration, fût-elle modeste. Dans la pratique, ces questions fondamentales restent souvent implicites ou mal explicitées.

La difficulté principale pour un économiste est la nécessité, pour pouvoir procéder aux comparaisons, d'exprimer tous les coûts dans la même unité. Celle-ci est en général la monnaie. Mais alors, comment monétiser les coûts indirects et surtout les coûts intangibles ?

On distingue quatre types d'études pharmaco-épidémiologiques.

7.3.1. Etudes coût-coût

Elles sont utilisées dans les cas où les thérapeutiques comparées diffèrent uniquement par les coûts qu'elles entraînent. Lorsque deux stratégies ont le même intérêt thérapeutique, les mêmes conséquences médicales et sociales, mais des coûts différents, on recherche la stratégie la moins chère :

$$\text{coûts engagés} - \text{coûts évités} = \text{bilan financier.}$$

Ce sont des études de minimisation des coûts.

7.3.2. Etudes coût-efficacité

Elles sont utilisées quand on cherche à déterminer :

- soit la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné
- soit le supplément d'efficacité obtenu grâce à un supplément de coût
- soit lorsque l'on cherche à atteindre un objectif médical donné, au moindre coût.

Toute analyse coût-efficacité comporte une stratégie de référence, par rapport à laquelle seront évaluées toutes les autres stratégies :

$$\frac{\text{coûts engagés} - \text{coûts évités}}{\text{résultat médical net}}$$

Le problème est de déterminer ce que l'on entend par efficacité (le terme efficacité, classique ici, est employé pour ce qui est appelé ailleurs intérêt thérapeutique), car l'unité d'efficacité peut avoir des significations différentes. Les critères objectifs terminaux des essais cliniques sont les plus simples à utiliser, mais les critères subjectifs, plus complexes, peuvent l'être aussi.

7.3.3. Etudes coût-utilité

Elles constituent un cas particulier des études coût-efficacité où l'appréciation de l'efficacité est fondée sur la qualité de l'état de santé des patients. Elles sont indiquées lorsque l'impact sur la survie n'est pas seul considéré et que la qualité de vie est un critère important pour juger des résultats des effets d'un médicament. Le problème est alors de quantifier un critère largement subjectif (comment comparer une année de vie gagnée dans le cancer du sein par le dépistage par mammographie ou par chimiothérapie en cas de métastase ?).

Le résultat objectif est pondéré par son « utilité » prise en compte au travers des jugements de valeur portés par les individus sur l'état de santé obtenu à travers le traitement. Mesurer l'utilité, c'est révéler des préférences. Mais, les difficultés pour apprécier et quantifier l'utilité sont énormes :

$$\frac{\text{coûts engagés} - \text{coûts évités}}{\text{résultat médical net} \times \text{utilité}}$$

Diverses approches ont été proposées :

- unités de qualité de vie (QUALYS)
- utilisation de méthodes de classement de l'état de santé au moyen d'échelles visuelles analogiques
- loteries : choix entre des états de santé envisagés comme alternative à l'état présent, affectés de probabilité de survenue
- marchandage temps : nombre d'années de survie dans un état de qualité donnée que les sujets sont prêts à échanger contre un certain nombre d'années dans un état de qualité supérieure.

Ces méthodes et les méthodes analogues, restent très abstraites et difficiles à interpréter sur le plan clinique.

7.3.4. Etudes coût-bénéfice

Elles visent à déterminer si un nouveau produit dégage un bénéfice net pour la société. L'analyse coût-bénéfice se distingue donc de l'analyse coût-efficacité en ce qu'elle implique que tous les coûts et toutes les conséquences de la stratégie évaluée soient exprimés en termes monétaires.

Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose de nombreux problèmes, surtout s'agissant des effets non-marchands. On se heurte, en particulier, au problème du "prix de la vie humaine" ! Une manière de la contourner est de faire appel à la "disposition à payer", somme que les agents économiques déclarent être prêts à payer pour bénéficier d'un bien ou service :

$$\frac{\text{coûts engagés}}{\text{bénéfices (monétaires)}}$$

La difficulté de ces études et leur caractère arbitraire font qu'elles ne sont que rarement réalisées.

Les principales critiques qui sont faites aux études pharmaco-économiques sont soit d'être évidentes (la comparaison des prix suffit), soit tellement complexes qu'elles en sont toujours discutables. Ceci explique peut-être qu'elles ne soient pas suffisamment utilisées, ce qui est sans doute dommage car elles pourraient servir à éclairer valablement des décisions de santé publique et de protection sociale.

7.4. Modélisation

Construire des modèles, c'est bâtir des représentations simplifiées de la réalité. La modélisation en pharmaco-économie a pour but de présenter des probabilités sur les évolutions possibles des bénéfices et des coûts. Les modèles sont donc par nature prospectifs. Les modèles sont évidemment tributaires de la disponibilité et de la qualité des données initiales. Ils sont complexes dans leur formulation mathématique. Leur mise en œuvre ne peut être le fait que de spécialistes, ce qui rend difficile l'appréciation de leur qualité et de leur signification.

Les conclusions des modèles ne sauraient donc être absolues, mais leur intérêt est d'éclairer les choix s'ils sont utilisés avec discernement.

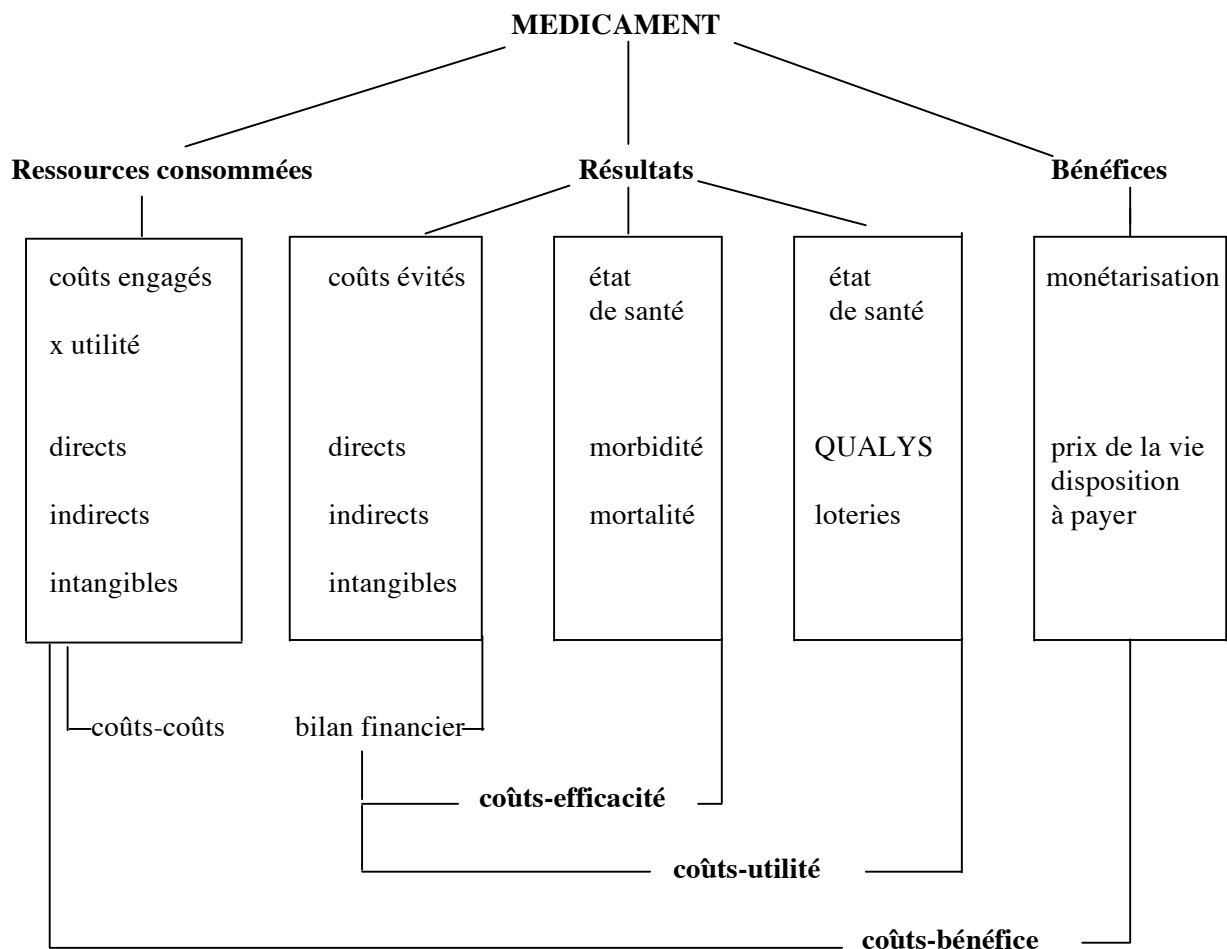


figure 5.2.-1 : études médico-économiques.

CHAPITRE 5.3.

VIE DU MEDICAMENT

De la conception à la disparition

1. ETAPES DE LA VIE D'UN MEDICAMENT

1.1. Schéma

On distingue dans la vie du médicament quatre phases : la recherche et le développement, l'enregistrement suivi de la commercialisation, l'exploitation et les réévaluations, enfin la disparition.

Pour un produit original international, une douzaine d'années séparent le début de la recherche de l'enregistrement, dix mille substances ont été examinées pour une commercialisée, pour un coût d'environ 300 millions d'euros (figure 5.3.-1).

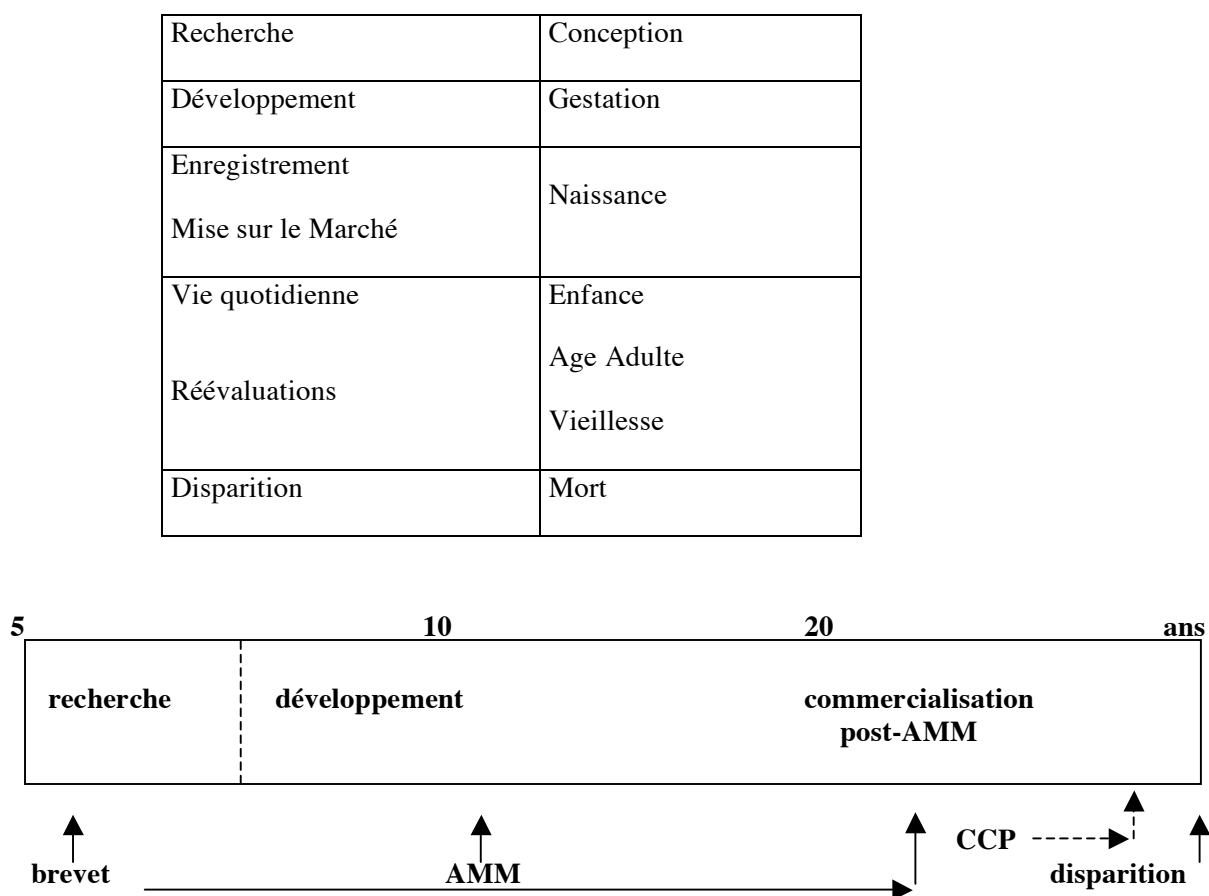


figure 5.3.-1 : étapes de la vie d'un médicament.

1.2. Recherche et développement (R&D)

On englobe classiquement sous le nom de R&D deux démarches différentes :

- la recherche comprend tout ce qui conduit au choix d'une substance susceptible de devenir un médicament
- le développement recouvre les études de toutes sortes qui font de cette substance en devenir un médicament, auquel il ne manque que l'autorisation administrative pour pouvoir être utilisé en thérapeutique.

Il est souvent difficile de distinguer si un travail est une recherche ou entre déjà dans le cadre du développement. Aussi, très souvent les industriels et les économistes parlent-ils de R & D. Le rapport R/D est de l'ordre de 1/4 au moins et il faudrait savoir ce que l'on y met (il y a dans le développement une part de marketing).

La R & D pharmaceutique est essentiellement assurée et autofinancée par l'industrie. La part de financement public est inférieure à 1%, encore que l'industrie profite beaucoup des recherches académiques.

1.2.1. Recherche pharmaceutique

Il est classique de distinguer :

- la recherche fondamentale, au niveau des concepts, sans applications pratiques directes ; elle est surtout le fait d'organismes de recherche publics ou d'universités
- la recherche appliquée, qui serait plus le fait de l'industrie et qui utilise les résultats de la recherche fondamentale.

Les choses ne sont évidemment pas si simples et la frontière est souvent difficile à tracer. Les deux types d'activité peuvent se rencontrer au sein d'un même organisme ou d'une même équipe. Il est certain, par contre, que l'industrie pharmaceutique est d'autant plus partie prenante que la recherche est appliquée. Elle aura tendance à utiliser la recherche « fondamentale » plutôt qu'à la faire, en orientant ses applications vers ses préoccupations. Elle fera ou fera faire et fera d'autant plus que le caractère appliqué sera grand. Ceci dépend aussi de la taille de la firme : plus elle est importante et plus la part fondamentale sera grande ; les petites firmes ne feront pas beaucoup, sinon pas du tout, de recherche pure.

Ainsi, la recherche pharmaceutique peut prendre place :

- dans des centres propres (on discute depuis longtemps de leur taille optimale, grande ou petite)
- par contrats avec les organismes publics de recherche
- par accord avec des sociétés de recherche qui vendent à un stade plus ou moins élaboré leurs découvertes qu'elles sont incapables de développer. Ceci se rencontre particulièrement dans les domaines émergents et fortement innovateurs, à l'heure actuelle par exemple en génomique. Ces sociétés de haute technologie, dites *start up*, constituent un risque pour les financeurs (« capital-risque »), mais les plus-values en cas de succès peuvent être énormes.

Les méthodes de recherche, longtemps restées très empiriques, ont été bouleversées ces dernières années, en particulier grâce à l'informatique. Schématiquement, elles comprennent actuellement :

- l'identification de cibles (récepteur, enzyme, etc.) jouant un rôle clé dans un processus physiopathologique, suivie de leur caractérisation (structure spatiale, clonage, etc.)

- la modélisation par « conception assistée par ordinateur » de structures types capables d'interagir avec la cible
- la synthèse de molécules comportant les structures intéressantes. La « chimie combinatoire » permet d'obtenir dans un délai de quelques jours ou de quelques semaines des dizaines de milliers de dérivés
- le « criblage à haut débit » permet de tester ces molécules *in vitro* au même rythme. Il consiste à les essayer sur une batterie de tests correspondant à des cibles dans des tubes à essais, l'opération étant entièrement robotisée.

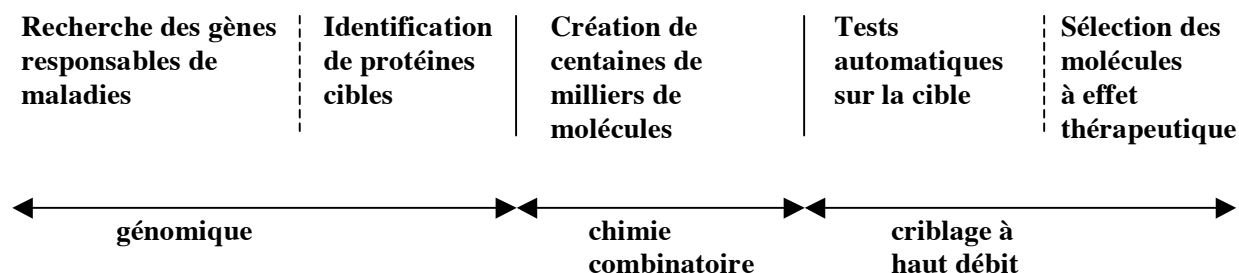


figure 5.3. 2 : procédés de recherche actuels.

On peut ainsi trier rapidement les molécules théoriquement les plus intéressantes et les mettre en développement. On voit cependant que ce tri vaut ce que valent les hypothèses initiales et les modèles physiopathologiques.

1.2.2. Développement

Le développement est une activité essentielle de l'industrie pharmaceutique. Il consiste à établir que la molécule sélectionnée est capable de devenir un médicament utilisable en thérapeutique. Sa seule finalité est d'obtenir l'autorisation administrative de mise sur le marché.

Le développement constitue une activité structurée, codifiée, où entrent en compte :

- la qualité du travail (normes, assurance de qualité)
- la rapidité (le temps, c'est de l'argent, il faut devancer les concurrents)
- la mondialisation (pouvoir accéder le plus vite possible au maximum de marchés).

Le développement laisse peu de place à l'imagination. C'est un art d'exécution. Les choix se posent à chaque étape, lourds de conséquences financières : arrêter/continuer, dans quel ordre opérer, etc.

1.2.2.1. Développement industriel et pharmaceutique

Les points essentiels du développement industriel et pharmaceutique sont schématisés dans le tableau suivant.

| | |
|---|---|
| Fabrication du principe actif : | <ul style="list-style-type: none"> - couverte par des brevets de procédés, souvent en partie par le secret industriel - fait en permanence l'objet d'une recherche d'amélioration de productivité |
| Production industrielle du principe actif : | <ul style="list-style-type: none"> - pilote industriel suivi de changements d'échelle successifs jusqu'à construction d'usines - il y a en règle une ou deux usines chimiques pour les besoins mondiaux |
| Détermination de la forme galénique : | <ul style="list-style-type: none"> - parfois couverte par brevet - conditionne voie et rythme d'administration - recherche active, facteur de succès important |
| Fabrication pharmaceutique : | <ul style="list-style-type: none"> - usine pharmaceutique (souvent une par pays, mais en voie de concentration en Europe) - constituant en France un établissement pharmaceutique. |
| Contrôle du principe actif : | <ul style="list-style-type: none"> - méthodes de détermination et d'analyse - nature des impuretés et taux maximum tolérés |
| Contrôle du médicament fini : | <ul style="list-style-type: none"> - méthodes d'analyse chimiques et/ou biologiques |
| Essais de stabilité : | <ul style="list-style-type: none"> - d'où découlent les conditions de conservation (température ordinaire, réfrigérateur, etc.) et les dates de péremption (en règle 3 ans) |

Le développement industriel entraîne la construction d'usines chimiques et/ou pharmaceutiques.

Le développement pharmaceutique débouche sur la constitution du dossier pharmaceutique de demande d'autorisation de mise sur le marché qui doit justifier de l'existence d'une méthode d'analyse quantitative et qualitative, d'une méthode de fabrication et d'un procédé de contrôle de nature à garantir la qualité pharmaceutique de la fabrication en série.

1.2.2.2. Développement préclinique

Le développement préclinique est expérimental *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Il comprend l'évaluation toxicologique (toxicologie, mutagénèse, cancérogénèse, reproduction), l'évaluation pharmacocinétique et l'évaluation pharmacodynamique (voir chapitre 5.2.).

Le développement préclinique est effectué dans les centres de recherche de l'industrie pharmaceutique et éventuellement pour certaines parties (toxicologie lourde, cancérogénèse, par exemple) dans des centres spécialisés.

Le développement préclinique peut être interrompu à tout moment en cas de résultats décevants (manque d'activité, par exemple) ou d'effets nocifs rédhibitoires.

Le développement préclinique débouche sur la constitution du dossier toxico-pharmacologique de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le problème majeur est évidemment celui de prendre la décision de passer aux essais chez l'homme. Elle est toujours extrêmement délicate, car extrapoler des données précliniques à l'homme n'est toujours qu'une prévision.

La tentation peut être d'accumuler les données précliniques, mais on ne peut pas supprimer totalement l'incertitude, tandis que retarder indéfiniment est économiquement coûteux

(investissements, diminution du temps d'exclusivité commerciale), sans oublier que pour les produits innovants, il n'est pas éthique de ne pas les mettre à la disposition des patients le plus tôt possible.

1.2.2.3. Développement clinique

Le développement clinique a pour objectifs la démonstration de l'existence d'un effet thérapeutique et l'établissement des conditions d'utilisation du produit.

L'évaluation clinique ne peut s'effectuer que chez l'homme volontaire, sain ou malade (voir chapitre 5.2.).

Les essais cliniques sont le fait de médecins spécialisés et d'assistants de recherche clinique (ARC). Il s'agit là de véritables métiers qui demandent une formation spécialisée (masters, DIU).

Le développement clinique aboutit à la constitution du dossier clinique qui fait partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

1.2.2.4. Développement commercial et économique

Le médicament est aussi un bien de consommation. Comme tel, il a un coût et est aussi une source de profit. Il n'est donc pas étonnant que ce point de vue soit pris en compte au cours du développement.

Au niveau des choix, les études de marché, les prévisions de rentabilité interviennent à chaque étape dans les orientations de recherche et de développement.

Un produit non, ou trop peu, rentable (étroitesse du marché, prix de revient, concurrence, clientèle non solvable) sera abandonné, quel que soit son intérêt thérapeutique potentiel. Ceci concerne, par exemple :

- les médicaments hors de la stratégie du laboratoire, stratégie ciblée en règle sur quelques classes pharmacothérapeutiques. Ces produits seront parfois revendus
- les produits en autoconcurrence, sauf s'ils peuvent venir se substituer au premier produit à la chute de son brevet
- les médicaments pour maladies rares (médicaments orphelins) ou pour populations non solvables. Ce cas est particulièrement important, car il explique la faiblesse de la recherche pour les pathologies propres aux pays en développement.

Tout cela relève de stratégies économiques d'entreprise, en dehors de considérations sanitaires. La préoccupation qui prime est celle de la rentabilité qui seule satisfait les actionnaires.

Tous les grands laboratoires ont tendance à faire la même chose et à s'intéresser aux mêmes pathologies et aux mêmes classes pharmacothérapeutiques (cardio-vasculaire, psychotropes et métabolisme en tête). Sont privilégiés les médicaments pour les maladies fréquentes dans les pays développés. C'est la course aux « *blockbusters* », médicaments capables de générer un chiffre d'affaire dépassant 1 milliard de dollars par an.

Certains laboratoires moyens ou petits recherchent au contraire des « niches », pathologies moins fréquentes et moins recherchées, où la concurrence est moindre.

Au niveau de la stratégie de lancement et de promotion, les pays et les marchés visés influenceront au cours du développement sur le choix des experts (leaders d'opinion), l'orientation des études vers des arguments exploitables en promotion (indications, propriétés,

comparaisons, etc.) ou la réalisation d'études cliniques ou économiques susceptibles d'influencer les acheteurs.

En pratique, les considérations financières et commerciales interviennent à toutes les étapes du développement.

1.2.2.5. Protection industrielle

Ce qui est essentiel pour l'industriel, c'est la propriété industrielle.

Les brevets protègent le produit et parfois la forme galénique ou tout ou partie d'un procédé de fabrication. Les brevets de produit sont valables 20 ans. Etant donné qu'ils sont pris lors de la découverte et que le développement d'un médicament prend beaucoup plus de temps que celui de tout autre produit, la durée restant à courir lors de la commercialisation peut être considérablement réduite. C'est pourquoi certaines réglementations, en particulier européennes, ouvrent la possibilité dans ce cas de prolongations pouvant aller jusqu'à 5 ans.

Les brevets n'empêchent pas l'existence de contrefaçons. Elles posent des problèmes de plus en plus graves. Le quart des médicaments vendus dans le monde serait contrefait. Le drame est que le plus souvent les principes actifs sont de mauvaise qualité ou purement et simplement absents. Si les contrefaçons sont à peu près inconnues dans les pays développés à fortes structures étatiques de contrôle, il n'en est pas de même dans les pays en développement où elles constituent un véritable fléau sanitaire.

La propriété industrielle est reconnue par les accords commerciaux mondiaux (Organisation Mondiale du Commerce, OMC). Les productions nationales de copies hors brevets ont donc considérablement diminué, presque tous les pays y adhérant.

Un problème majeur est soulevé par la fourniture de médicaments essentiels aux pays en développement qui n'ont pas les moyens de les acquérir aux prix du marché. Le point le plus critique est celui des médicaments du sida. Un accord temporaire négocié en décembre 2005 entre les 149 pays membres de l'OMC et les fabricants permet aux pays en développement de fabriquer ou d'acheter à bas coût des médicaments génériques en faisant appel à la clause dite de « licence obligatoire » (les pouvoirs publics peuvent autoriser un tiers à fabriquer le produit breveté sans le consentement du titulaire du brevet). Certaines conditions doivent cependant être respectées, notamment l'impossibilité d'obtenir le médicament à des conditions commerciales convenables ; le titulaire du brevet doit être en tout état de cause, rémunéré. Ces conditions font que cet accord est, en pratique, difficilement applicable.

1.3. Introduction en thérapeutique ou mise sur le marché

Les deux termes utilisés ici témoignent bien de la nature double du médicament, de santé et produit commercial.

Avant d'être commercialisée et prescrite, toute spécialité pharmaceutique doit obligatoirement faire l'objet d'un enregistrement par l'autorité compétente (voir chapitre 5.4.). Le régime est celui de l'autorisation administrative préalable. L'acte administratif correspondant est appelé Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les autres types de médicaments (voir chapitre 5.1.), tels médicaments hospitaliers ou produits officinaux, doivent être conformes aux dispositions de la pharmacopée et être confectionnés selon les règles de bonne pratique.

Le médecin reste cependant libre de prescrire à titre de médicament toute substance, composition ou préparation de son choix (prescription magistrale). Les seules limites sont celles des connaissances scientifiques et de ses compétences (voir chapitre 5.8.).

Dans le cas où un médicament serait pris en charge, totalement ou non, par la collectivité, c'est-à-dire qu'il serait utilisé dans les hôpitaux ou pris en charge par l'assurance maladie, la mise sur le marché effective est obligatoirement précédée de la fixation par l'autorité publique de son prix (voir chapitre 5.7).

1.4. Période d'utilisation thérapeutique ou période de commercialisation

La période d'utilisation (la durée de vie) d'un médicament est extrêmement variable. De quelques mois, voire quelques semaines, en cas d'accidents graves et fréquents, à des lustres ; elle est pour les spécialités banales d'une dizaine d'années. Certains médicaments, parmi les plus actifs, tels la pénicilline ou les corticoïdes, restent très largement utilisés plus d'un demi-siècle après leur découverte. L'origine de quelques-uns se perd dans la nuit des temps.

Au point de vue thérapeutique, tout dépend de l'apport du médicament. Il peut représenter une « innovation thérapeutique », c'est-à-dire apporter un progrès qualitatif et quantitatif dans le traitement d'une maladie en termes de guérison ou de survie ; il est alors en position de monopole thérapeutique. L'innovation peut consister aussi en un élargissement de la population cible. Dans ce cas, son succès est d'autant plus assuré que l'affection est grave et/ou fréquente.

Le médicament peut présenter simplement un « avantage concurrentiel » par rapport aux médicaments présents sur le marché, par exemple un mode d'administration plus confortable. Dans ce cas, le succès reposera plutôt sur le marketing.

Généralement, les ventes passent par des phases de croissance (estimées en moyenne à 3 ans), de stabilité, puis de décroissance plus ou moins rapides. C'est pendant la première que le produit doit être rentabilisé, d'où l'effort marketing de lancement. Le fabricant cherche à accroître la population traitée d'abord par le marketing, ensuite en élargissant les indications enregistrées. L'affinement de l'analyse scientifique conduit souvent au contraire à une restriction des prescriptions (il n'y a, par exemple, qu'à comparer l'utilisation des corticoïdes maintenant et lors de leur découverte). Entrent en jeu aussi l'apparition de concurrents et la baisse de la pression commerciale,

Le point crucial pour le découvreur et le fabricant initiaux, est la limite de validité du brevet. Après la chute de celui-ci (en général 6 à 12 ans après la commercialisation), la possibilité de fabriquer des génériques entraîne une concurrence d'autant plus vive que le marché est plus important, ce qui ne change évidemment rien à ses qualités thérapeutiques.

Au cours de cette période d'utilisation, le médicament est soumis à un certain nombre d'évaluations. Par opposition à l'évaluation initiale qui a abouti à l'AMM, elles sont appelées « réévaluations » (cf. 3.).

Certaines réévaluations sont réglementaires et obligatoires. Il en est ainsi de celles effectuées à l'occasion du renouvellement de l'AMM et de celui de l'admission au remboursement. Ces renouvellements sont quinquennaux. D'autres sont demandées au coup par coup par une autorité publique (HAS, AFSSAPS, DGS, CEPS). D'autres, enfin, sont effectuées à la demande du fabricant.

1.5. Disparition

Peu de médicaments sont éternels. Dans le monde occidental, la pharmacologie traditionnelle a presque entièrement disparu, à l'exception de quelques plantes en tisanes (la phytothérapie actuelle est rarement traditionnelle). Elle survit le plus souvent à travers les principes actifs qui en ont été extraits, eux-mêmes souvent modifiés. C'est ainsi que l'aspirine a supplanté le

salicylate qui venait de l'écorce de saule, la morphine et ses dérivés ont remplacé les extraits ou teintures d'opium, etc. Mais tout a une fin : la réserpine isolée de *Rauwolfia serpentina* utilisée en Inde de toute antiquité a connu son heure de gloire pharmacologique et thérapeutique après la seconde guerre mondiale, pour être aujourd'hui totalement délaissée.

Le renouvellement rapide de la pharmacologie frappe tous les observateurs. Au cours de sa carrière, le médecin qui prend maintenant sa retraite aura renouvelé plusieurs fois ses connaissances pharmacologiques et ses prescriptions ; des produits essentiels l'auront cependant accompagné, souvent sous des formes améliorées (pénicillines, tonocardiaques, etc.), mais leur place dans l'arsenal thérapeutique aura souvent changé. Cette obsolescence peut paraître paradoxale : si un médicament est efficace, pourquoi disparaîtrait-il ?

Trois grands types de raisons entraînent la disparition des spécialités pharmaceutiques, soumises aux contraintes sanitaires et commerciales :

- l'obsolescence scientifique

Un médicament peut être surclassé ou remplacé par un médicament plus actif. En principe, cette différence d'efficacité est démontrée par des essais cliniques comparatifs. Ce remplacement peut se produire dans la même classe pharmacologique. D'autres fois, pour le même effet thérapeutique, les médicaments les plus efficaces ont un nouveau mécanisme d'action. C'est ainsi que parmi les antihypertenseurs, les diurétiques et les bêtabloquants ont remplacé les réserpiniques.

En fait, plus que l'efficacité proprement dite, c'est le rapport bénéfice/risque qui est pris en compte. L'amélioration de la tolérance est le principal facteur de substitution d'un produit par un autre. Cet argument, invoqué constamment par les laboratoires pharmaceutiques, doit reposer sur des faits établis. Or, souvent on compare la pharmacovigilance de terrain parfaitement connue d'un médicament éprouvé, à celle d'essais cliniques expérimentaux non programmés pour cela ; d'où des révisions ultérieures. Il convient donc d'être circonspect en ce domaine.

Enfin, le médicament initial peut être délaissé en raison de progrès galéniques. La réalisation de formes retard permet d'espacer les administrations, ce qui est souvent appréciable

- les raisons économiques

Le fabricant retirera son médicament s'il n'est pas ou n'est plus rentable (ou il le cédera à un autre laboratoire mieux à même de l'exploiter).

Il y a des échecs commerciaux immédiats, surtout parmi les classes « encombrées ». L'apparition de concurrents et, après la fin du brevet (en règle 6 à 12 ans après commercialisation), celle des génériques diminuent le marché, alors que le médicament devient plus rentable car les investissements ont été amortis. A ce moment-là, l'intérêt commercial n'est pas forcément de soutenir le médicament au détriment d'autres de la gamme ; il est plutôt de la renouveler. Le fabricant pourra ainsi tenter de renouveler l'intérêt des prescripteurs en proposant un produit équivalent (« *me too* ») encore sous protection industrielle (effet structure). On le voit, la stratégie commerciale des médicaments ne diffère guère de celles des autres produits industriels comme les voitures automobiles

- la pharmacovigilance

La découverte de nouveaux effets indésirables (ou une meilleure appréciation de leur fréquence ou de leur gravité) remet en question le rapport bénéfice/risque. Si on estime qu'il est devenu défavorable, le produit disparaît. Ceci est relativement fréquent. La décision est prise par le laboratoire ou les autorités, souvent les deux ensemble.

Ces retraits ont souvent lieu pendant les premiers mois ou les premières années de commercialisation. Ceci s'explique par l'impossibilité de déceler au cours du développement la plupart des effets indésirables rares et graves. Le phénomène est cependant accentué par la tendance des fabricants de faire des « lancements » de produits de type commercial. La recherche d'un volume initial important de prescriptions (la rentabilité doit être assurée pendant la phase de croissance) entraîne une concentration des cas d'effets indésirables et crée un état de choc vite répercuté par les médias. Le retrait du produit est alors inévitable, même s'il aurait pu trouver sa place en thérapeutique en étant correctement utilisé.

L'appréciation du rapport bénéfice/risque dépend évidemment de la gravité de l'affection traitée et de l'existence d'alternative thérapeutique. Un médicament jugé acceptable ne le sera plus si apparaissent des médicaments mieux tolérés et il disparaîtra éventuellement pour des raisons de pharmacovigilance, même s'il est commercialisé depuis longtemps.

La disparition d'un produit est pratiquement toujours accompagnée de protestations de malades, quelquefois de médecins. L'attachement des patients à leur médicament est souvent très fort lorsqu'il s'agit de traitements au long cours. Ils se plaignent de « ne pas pouvoir vivre sans », que « ils ont tout essayé et que c'est le seul produit qui les soulage », etc. La fixation peut se faire sur un principe actif, mais aussi sur une marque. Le rôle pédagogique du médecin est difficile mais essentiel, encore faudrait-il qu'il sache pourquoi le produit disparaît. Il n'est d'ailleurs pas toujours lui-même heureux de changer d'habitudes de prescription.

2. DISTRIBUTION

Il existe essentiellement deux circuits de distribution des médicaments en France, l'hôpital et la ville. Dans quelques cas particuliers, des organismes à caractère social peuvent délivrer certains médicaments ; la pilule du lendemain est disponible dans les infirmeries scolaires.

2.1. Hôpital

2.1.1. Pharmacie à usage intérieur

Chaque établissement de soin d'une taille suffisante, dispose d'une pharmacie, appelée « pharmacie à usage intérieur », placée sous la responsabilité de pharmaciens (pharmaciens hospitaliers recrutés par concours dans le secteur public). Cette pharmacie assure l'approvisionnement en médicaments, leur stockage et leur dispensation aux services cliniques. Elle peut également fabriquer certains médicaments (préparations magistrales et préparations hospitalières).

Les établissements de petite taille (maisons de retraite, dispensaires, par exemple) disposent d'une pharmacie placée sous la responsabilité d'un pharmacien gérant à temps partiel qui peut exercer d'autres activités pharmaceutiques (le plus souvent, pharmacie d'officine).

2.1.2. Liste des collectivités

Ne peuvent être achetées par l'hôpital et utilisées au bénéfice des malades hospitalisés (sauf dérogation ministérielle), que les spécialités bénéficiant d'une AMM et inscrites sur une liste

positive, dite « liste des collectivités ». Pour y figurer, les médicaments doivent avoir un intérêt pour les malades hospitalisés.

Cette inscription relève d'un arrêté ministériel sur avis de la Haute Autorité de Santé. Les textes n'indiquent pas de critères particuliers pour cette inscription et dans la pratique, cette liste se confond presque avec celle des médicaments remboursables.

2.1.3. Liste des médicaments

Dans chaque établissement d'hospitalisation, la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS, voir chapitre 5.1.) élabore la liste des médicaments préconisés dans l'établissement.

La liste des médicaments résulte d'un consensus interne. Elle évite la dispersion des prescriptions entre des médicaments équivalents. Elle sert de base aux achats de la pharmacie et permet de procéder à des appels d'offre lorsqu'il existe une concurrence entre fabricants de produits identiques ou équivalents.

2.1.4. Rétrocession

Dans certains cas, la pharmacie hospitalière peut « rétrocéder », c'est-à-dire vendre, des médicaments à des malades non hospitalisés. Les produits concernés sont ceux placés en « réserve hospitalière » (voir chapitre 5.1.) et non disponibles dans les officines de ville. Ils sont cédés avec une marge forfaitaire.

L'extension de la réserve à de nombreux produits n'a pas toujours eu des justifications sanitaires évidentes et a entraîné des contraintes pour les malades ambulatoires. On a ensuite assisté à la « sortie » de beaucoup de produits de la réserve. Dorénavant, la rétrocession ne devrait concerner qu'un nombre restreint de médicaments.

La liste des médicaments rétrocédables et la liste des pharmacies hospitalières autorisées à rétrocéder, sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur avis du directeur de l'AFSSAPS.

Quelques médicaments conservent un double circuit de distribution, hôpital et ville (médicaments antirétroviraux).

2.1.5. Contrats de bon usage

Les établissements de soin et les Agences Régionales de l'Hospitalisation sont invités à conclure des Contrats de Bon Usage. Ils ont une durée de trois à cinq ans. Ces contrats fixent des objectifs qualitatifs et quantitatifs, des indicateurs de suivi et un échéancier concernant le médicament :

- l'informatisation du circuit du médicament
- la prescription et la dispensation nominatives
- la traçabilité des produits
- le suivi de la consommation par patient et par service
- la mise en place d'un système d'assurance qualité
- la centralisation de la préparation des traitements anticancéreux
- le respect des référentiels.

Le non respect de ces contrats est sanctionné financièrement (voir chapitre 5.7.).

2.2. Ville

La distribution des médicaments en ville comporte deux étapes, la répartition et l'officine.

2.2.1. Répartition

La répartition constitue le commerce de gros entre le fabricant et le détaillant (officine). Elle emprunte trois circuits (figure 5.3.-2).

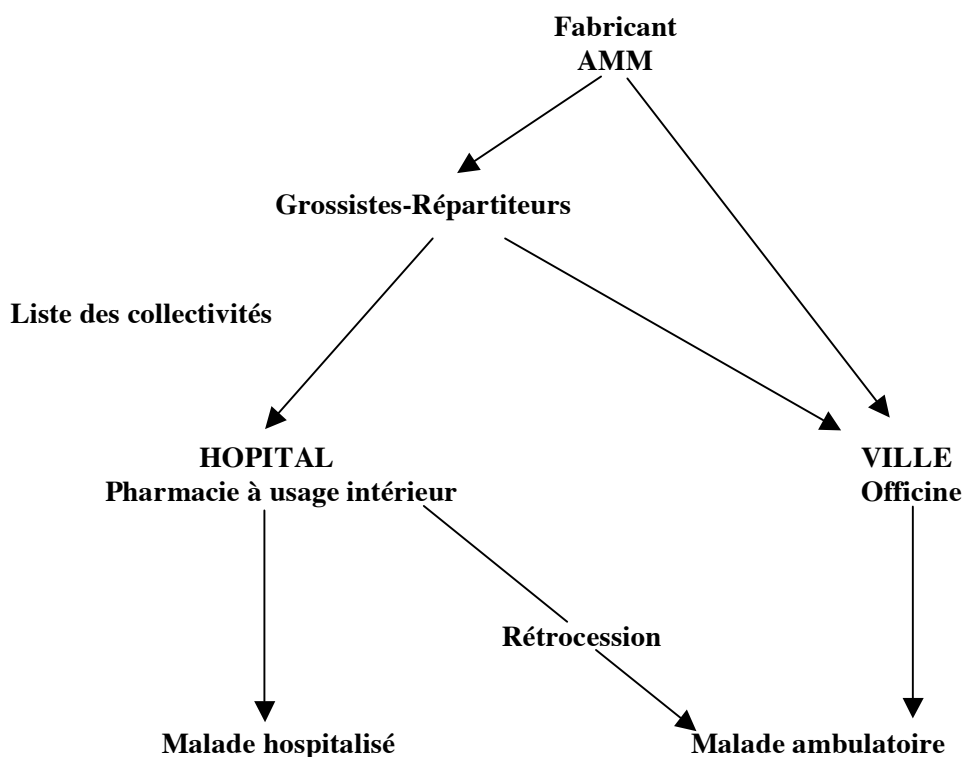


figure 5.3.-2 : circuits de distribution des médicaments.

2.2.1.1. Grossistes-répartiteurs

C'est le circuit principal. Les grossistes-répartiteurs sont des sociétés ayant le statut d'établissements pharmaceutiques. Elles achètent les médicaments aux fabricants et les revendent aux pharmaciens. La marge et les remises sont réglementairement limitées pour les spécialités remboursables, libres pour les autres et la parapharmacie.

Les grossistes-répartiteurs sont soumis à des obligations de service public : secteur géographique délimité, livraison en moins de 24 heures, détention d'au moins les 9/10 des présentations effectivement exploitées, stock minimum de deux semaines.

Le secteur a connu une concentration et une internationalisation rapides. Il n'existe plus en France que 13 grossistes-répartiteurs indépendants, mais 3 d'entre eux (OCP, Alliance Santé, CERP) représentent 95 % du marché.

2.2.1.2. Dépositaires

Ce sont aussi des établissements pharmaceutiques. Ils répartissent les médicaments pour le compte de certains fabricants, mais ils n'en sont pas propriétaires. Ils n'ont pas d'obligations de service public.

2.2.1.3. Vente directe

La vente directe des fabricants aux officines évite le passage par un intermédiaire. Elle est avantageuse pour les pharmaciens, surtout lorsqu'ils constituent des groupements d'achat

capables de négocier des remises pour quantité. Par contre, elle ne satisfait pas aux obligations de service public.

2.2.2. Officine

On appelle « officines » les pharmacies, au sens usuel du terme. Elles sont tenues par des « pharmaciens d'officine ». C'est une profession libérale (et juridiquement non commerciale), extrêmement réglementée.

2.2.2.1. Monopole pharmaceutique

Seuls les pharmaciens d'officine ont le droit de vendre les médicaments au public ;

La seule exception est la rétrocession hospitalière. Le monopole concerne le lieu de vente et les personnes habilitées à vendre. Dans l'officine, les médicaments doivent être placés hors de portée des clients.

Les pharmaciens sont autorisés à fabriquer dans leur officine, à l'usage de leurs clients, des préparations magistrales et des préparations officinales (voir chapitre 5.1.). Ils doivent pour cela respecter les « règles de bonne pratique officinale » (1988).

La vente de médicaments hors monopole pharmaceutique constitue le délit d'exercice illégal de la pharmacie.

2.2.2.2. Dispensation

Vendre des médicaments n'est pas un simple acte commercial. Le pharmacien dispense les médicaments, c'est-à-dire qu'il fait l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, délivre les produits et donne des « conseils pharmaceutiques ». L'ensemble de ces opérations fait la spécificité de l'acte pharmaceutique, la « dispensation ».

2.2.2.3. Substitution

Le pharmacien doit délivrer le médicament prescrit sur l'ordonnance ; ceci s'entend de la DCI ou de la marque, lorsqu'il s'agit d'une spécialité. Toutefois, le pharmacien a le droit de substituer un autre médicament équivalent au médicament prescrit à la condition expresse et préalable de l'accord du prescripteur (sauf urgence et dans l'intérêt du patient).

Par dérogation à la règle précédente, le pharmacien peut substituer dans le cas de génériques ou de prescriptions en DCI (voir chapitre 5.5.).

La substitution doit être indiquée sur l'ordonnance.

Dans tous les cas, le patient (ou son représentant) doit donner son accord.

La substitution n'est en aucun cas possible si le prescripteur a fait précéder le nom du médicament de la mention manuscrite « non substituable ».

2.2.2.4. Parapharmacie

En dehors des médicaments et hors monopole, le pharmacien est autorisé à vendre des marchandises figurant sur une liste établie par arrêté ministériel sur proposition du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. C'est la parapharmacie qui peut être en libre accès. Dans ce domaine, les officines sont soumises à la concurrence de la grande distribution.

- Insecticides et anti-acariens (de contact)
- Produits d'entretien ou d'application pour lentilles oculaires de contact
- Dispositifs médicaux (sauf les dispositifs implantables)
- Médicaments vétérinaires
- Plantes médicinales et aromatiques et leurs dérivés
- Huiles essentielles
- Produits et appareils d'hygiène bucco-dentaire et corporelle
- Produits diététiques et de régime, articles et accessoires spéciaux destinés à leur utilisation
- Pastillage et confiserie pharmaceutiques
- Eaux minérales et produits qui en dérivent
- Matériels, articles et accessoires nécessaires à l'hospitalisation à domicile et au maintien à domicile des personnes âgées
- Articles et accessoires indispensables à l'administration des médicaments et à l'application d'un traitement
- Cosmétiques
- Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* destinés à être utilisés par le public
- Produits d'œnologie
- Produits de droguerie
- Produits de désinsectisation et de dératisation et de désinfection ainsi que les produits phytosanitaires
- Produits chimiques définis et les drogues non destinés à l'usage thérapeutique (à condition d'être nettement séparés des médicaments)
- Supports d'information relatifs à la prévention, à l'éducation pour la santé et au bon usage du médicament

2.2.2.5. Conditions d'exercice

Une officine ne peut être la propriété que d'un pharmacien titulaire ou d'une société de pharmaciens associés. Les chaînes capitalistiques de pharmacies sont donc impossibles en France. Un pharmacien peut cependant avoir des intérêts minoritaires dans plusieurs pharmacies.

Un pharmacien ne peut exercer que dans une seule pharmacie (exercice personnel) et ne peut exercer aucune autre profession de santé (exercice exclusif).

Par dérogation, peuvent être propriétaires d'une officine les sociétés mutualistes (« pharmacies mutualistes ») et les sociétés minières (« pharmacies minières »), dont l'accès est réservé à leurs adhérents.

2.2.2.6. Personnel

En dehors des pharmaciens titulaires ou associés, une pharmacie peut employer :

- des pharmaciens assistants, salariés, dont le nombre est réglementairement fixé en fonction du chiffre d'affaires
- des préparateurs en pharmacie, titulaires d'un diplôme national, autorisés à délivrer les médicaments sous la responsabilité d'un pharmacien
- des employés de pharmacie qui ne doivent pas délivrer les médicaments.

Le public peut identifier ces personnels grâce au port obligatoire (!) d'un badge distinctif.

2.2.2.7. Numerus clausus

Toute création, tout transfert d'un lieu en un autre, tout regroupement d'officine, doivent être autorisés par l'Etat qui délivre au titulaire une licence.

Des règles précises régissent ces opérations dont la base est la population résidante dans la commune ou dans un ensemble de petites communes contiguës.

2.2.2.8. Déontologie et discipline

Le pharmacien doit respecter un code de déontologie qui régit notamment ses relations confraternelles avec ses collègues. Il adhère obligatoirement au Conseil de l'Ordre des Pharmaciens qui joue un rôle de défense morale de la profession et d'instance disciplinaire.

L'Etat contrôle le respect de la réglementation grâce à l'Inspection de la Pharmacie qui dépend de la Direction Générale de la Santé et, en région, des DRASS.

Toute publicité ou pratique commerciale (remises, promotions, soldes) sont interdites au pharmacien.

2.2.3. Propharmacie

Lorsqu'il n'existe pas d'officine dans un secteur géographique et que l'accès au médicament est, de ce fait, difficile (par exemple en montagne, en hiver, du fait des distances et des difficultés de circulation), le médecin peut être autorisé à vendre des médicaments aux malades habitant dans des communes désignées : c'est le médecin propharmacien. Cette pratique est marginale.

3. ETUDES APRES COMMERCIALISATION

La commercialisation d'un médicament ne met pas fin aux recherches. Certaines sont encore expérimentales et restent donc des essais, d'autres sont relatives au comportement du produit dans les conditions usuelles d'emploi et constituent des études. Mais elles revêtent des aspects et des significations bien différentes.

En pharmacologie clinique, on désigne classiquement les essais et les études entrepris après commercialisation sous le nom de phase IV. Il s'agit d'un abus de langage, source de confusions. Les phases I, II et III sont définies pharmacologiquement, la phase IV l'est chronologiquement d'après une date arbitraire, celle d'un acte administratif, différente selon les pays. La phase IV est un faux concept et on doit parler simplement d'essais et d'études après commercialisation.

3.1. Etudes de connaissances

La connaissance du médicament dans ses indications reconnues nécessite souvent d'être approfondie.

Des études contribuent à améliorer l'utilisation du médicament :

- études en vue de nouveaux enregistrements (autres pays)
- études en vue de préciser les modalités du traitement (posologies, populations particulières, enfants et personnes âgées, interactions, etc.)
- essais comparatifs complémentaires par rapport à d'autres références ou à des produits nouveaux
- essais en vue de déterminer le mécanisme d'action
- etc.

L'élargissement de l'intérêt thérapeutique (et du marché) à de nouvelles indications est très souvent recherché. Ces indications n'ont pas été revendiquées initialement pour des raisons de coûts, de délais ou de stratégie commerciale. Ceci n'est pas sans poser de problèmes sanitaires

car conduit à avoir pour les médicaments de la même classe pharmacothérapeutique des indications différentes.

Ces études ne sont éthiques que si elles apportent des connaissances scientifiques utiles et réellement nouvelles.

Leur méthodologie est celle des essais de phase II et III.

3.2. Etudes promotionnelles

Sont visées ici des études dites d'« implantation » ou de « marketing » (en termes plus crus on est allé parfois jusqu'à parler d'études « alimentaires », voire d'« achats de prescription »). Ces études ont soulevé pas mal de polémiques. Leur valeur scientifique est faible, sinon nulle. Modifiant la prescription sans le plus souvent apporter une connaissance valable et utile, leur caractère éthique est discutable. La loi HURIET-SERUSCLAT, la loi sur les avantages (voir chapitre 5.9.) et l'accord état-industrie (voir chapitre 5.7.), devraient finir de les faire disparaître. La multiplicité de ces dispositions et leur rappel fréquent laissent à penser qu'il n'en est pas totalement ainsi.

3.3. Etudes de la réalité : la pharmaco-épidémiologie

Lors de la commercialisation d'un médicament, les connaissances restent très imparfaites. Les essais cliniques ont une valeur limitée : ils constituent une présomption, au mieux une prédiction, de l'intérêt thérapeutique du produit (voir chapitre 5.2).

Les conditions usuelles d'emploi d'un médicament (diagnostics plus ou moins affinés ou exacts, polypathologie, polythérapeutique, âge et sexe, observance plus ou moins bonne, etc.) sont forcément différentes de celles des essais cliniques. La population rejointe, c'est-à-dire la population réellement traitée, n'est pas la population des essais ni la population-cible définie en fonction de ceux-ci :

en termes épidémiologiques :

la population rejointe n'est pas superposable à la population-cible
les modalités réelles d'utilisation s'éloignent plus ou moins des modalités théoriques.

Il ne faut donc pas s'étonner si les résultats réels ne sont pas les mêmes que les résultats prévus. Ils sont le plus souvent moins bons.

De même, il est certain que les effets nocifs rares, même graves, échappent à la détection lors des essais cliniques. Cela résulte du nombre relativement réduit de personnes participant aux essais par rapport à la fréquence des effets nocifs. Les patients présentent des caractéristiques beaucoup plus larges que ceux qui sont sélectionnés pour les essais

Il est donc essentiel d'étudier le comportement du produit dans ses conditions usuelles d'emploi. Ces études sont désignées sous des appellations diverses : études post-AMM, études après commercialisation, études de la réalité, réévaluations. Aussi paradoxal que cela puisse paraître, ce domaine est récent. Il peine à trouver sa place dans les schémas et les pratiques administratives.

Les études post-AMM ont pour objectif de déterminer les populations rejointes, l'intérêt thérapeutique réel du médicament, sa tolérance et ses effets indésirables, son rapport bénéfique/risque réel, ainsi que ses paramètres économiques. On parle des effets réels du médicament. Il serait judicieux de les désigner par le terme de performances.

On appelle performances, les effets thérapeutiques
et les effets nocifs d'un médicament dans ses conditions usuelles d'emploi.

Les études post-AMM sont le domaine de la pharmaco-épidémiologie (voir chapitre 5.2.). Les études post-AMM sont parfois entreprises spontanément par les fabricants. Elles sont plus souvent demandées, notamment au moment de la délivrance de l'AMM ou de la fixation du prix en cas de remboursement, par les autorités (Haute Autorité de Santé, Comité Economique des Produits de Santé, Direction Générale de la Santé).

D'après l'accord cadre conclu entre l'état et l'industrie pharmaceutique, des études pourront être demandées au moment de la mise sur le marché pour les médicaments ayant une ASMR I, II ou III (voir chapitre 4.7.) relevant des catégories suivantes :

- médicaments pouvant être utilisés par une large population
- médicaments pour lesquels il existe une forte probabilité d'utilisation hors des indications qui exposerait la population ainsi traitée à un risque non évalué
- médicaments susceptibles d'avoir un impact significatif sur l'organisation du système de santé.

Le caractère restrictif de ces dispositions s'explique par l'obligation faite aux industriels de les réaliser et de les financer. Rien n'empêche bien sûr les universités, les hôpitaux, les organismes de recherche, les organismes d'assurance maladie et tout un chacun d'en réaliser pour son propre compte.

Peu d'équipes indépendantes sont actuellement aptes à les réaliser correctement, ce qui est un obstacle important à leur généralisation.

CHAPITRE 5.4.**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****AMM**

L'autorisation de mise sur le marché est l'acte administratif qui permet à un fabricant de commercialiser une spécialité pharmaceutique et au médecin de la prescrire. Elle fixe les conditions de sa commercialisation et de son utilisation. Elle est publiée au Journal Officiel.

1. CAS GENERAL

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obligatoire pour toute spécialité pharmaceutique préalablement à sa commercialisation.

La procédure générale concerne les médicaments allopathiques, les produits stables dérivés du sang, les médicaments immunologiques et les médicaments radiopharmaceutiques, du moment où ils satisfont à la définition de la spécialité pharmaceutique (fabrication à l'avance, conditionnement particulier, nom de fantaisie, voir chapitre 5.1.).

1.1. Dispositions administratives

L'AMM n'est délivrée qu'à la demande d'un pétitionnaire. En l'absence de demande et dans des cas exceptionnels mettant en jeu la Santé Publique, l'administration peut délivrer une licence obligatoire ; cette disposition n'a jamais été mise en œuvre en France.

L'AMM est délivrée à un titulaire. Le titulaire de l'AMM est une personne physique ou morale. Il s'agit habituellement d'une firme industrielle pharmaceutique. Le titulaire n'est pas forcément le fabricant ou l'exploitant de la spécialité, il peut concéder ses droits.

L'AMM est délivrée initialement pour une durée de cinq ans. Elle peut être renouvelée à la demande du titulaire après un examen reposant sur une mise à jour des dossiers pharmaceutique, toxico-pharmacologique et clinique. Après ce renouvellement, l'AMM est considérée comme valable pour une durée illimitée.

L'AMM peut subir des modifications à tout moment, à la demande du titulaire ou des autorités. Elle peut faire l'objet d'une suspension pour un an renouvelable ou d'une suppression pour des raisons de Santé Publique, lorsque les conditions de son octroi ne sont plus remplies (nocivité dans les conditions usuelles d'emploi, effet thérapeutique annoncé absent, composition qualitative ou quantitative déclarée non présente). La suspension ou la suppression est immédiate en cas d'urgence. Elles font l'objet dans tous les cas de procédures complexes permettant la défense des droits du titulaire.

1.2. Dossier de demande d'AMM

La délivrance ou le refus de l'AMM reposent sur l'évaluation du dossier de demande présenté par le pétitionnaire. Ce dossier comprend trois parties :

- le dossier pharmaceutique
- le dossier toxico-pharmacologique
- le dossier clinique.

Le dossier pharmaceutique est basé sur l'évaluation pharmaceutique, le dossier toxico-pharmacologique sur l'évaluation préclinique et le dossier clinique sur les essais cliniques (voir chapitre 5.2.).

Ces dossiers sont réalisés selon des formats fixés par la réglementation européenne, eux-mêmes compatibles avec les accords Europe - Japon - Etats-Unis (procédure ICH). L'harmonisation des procédures et des normes permet la reconnaissance mutuelle des AMM, sans avoir à procéder à de nouveaux essais.

Le dossier de demande est la propriété du pétitionnaire. Il reste confidentiel.

1.3. Critères d'enregistrement

Ils sont au nombre de trois, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité. Ils sont nécessaires et suffisants. Ce sont des critères techniques décrits dans le dossier de demande.

La qualité pharmaceutique : porte sur la fabrication, le conditionnement et les contrôles. Elle respecte des normes, les bonnes pratiques de fabrication (BPF), garantissant que la qualité fixée dans le dossier pharmaceutique d'enregistrement est bien atteinte.

L'efficacité : les essais cliniques de phase III prouvent que le produit a un effet thérapeutique dans les indications revendiquées. Il est efficace. Le terme d'efficacité d'un médicament doit être réservé à son effet thérapeutique dans le cadre expérimental des essais cliniques.

On appelle efficacité, le bénéfice thérapeutique apporté par un médicament en termes de critères terminaux et mesuré par les essais cliniques de phase III.

L'existence d'une efficacité est la pierre de touche de l'octroi d'une AMM.

Cette démonstration est scientifique dans les limites de la méthodologie employée. Elle est statistique (donc comportant des chances d'erreur). Elle est valable pour une population donnée, celle des essais (et non pour toutes les populations ni pour un individu particulier).

La sécurité : correspond à l'évaluation toxicologique préclinique et à la recherche des effets nocifs au cours des essais cliniques. Pour l'enregistrement, l'innocuité doit être assurée dans les conditions usuelles d'emploi. Ceci ne veut pas dire que le médicament ne présente aucun risque, mais que les risques connus sont acceptables.

On appelle sécurité, les risques encourus lors de l'utilisation d'un médicament dans ses conditions usuelles d'emploi.

En fait, c'est le rapport entre le bénéfice escompté et les risques encourus qui est important ; le risque acceptable dépend de la gravité de l'affection traitée. C'est lui qui emporte la décision favorable ou défavorable dès l'instant que la qualité pharmaceutique est assurée. Ce rapport bénéfice/risque résulte clairement d'une estimation, d'une évaluation et non d'un calcul mathématique : son évaluation comporte donc fatalement une part d'arbitraire et d'incertitude.

Ce qui compte réellement et qui fait l'essence de la nature d'un médicament, c'est le profit retiré de son utilisation en pratique médicale. Ce sont donc bien l'efficacité et la sécurité, propriétés cliniques, qui sont déterminantes. Toutes les considérations physiopathologiques sont secondaires : mieux vaut guérir avec une théorie fautive que ne pas guérir avec une théorie exacte.

Ce qui importe pour l'enregistrement, ce sont l'efficacité et le rapport bénéfice/risque, et non les propriétés pharmacodynamiques ou le mécanisme d'action.

L'enregistrement ne tient compte que des propriétés propres au produit. Du moment que les critères d'enregistrement sont satisfaits, l'AMM doit être délivrée. Il n'est pas tenu compte de la présence éventuelle sur le marché de médicaments concurrents. L'AMM n'est pas comparative. Ceci explique que, au moins théoriquement, un médicament inférieur aux produits existants, puisse recevoir une autorisation. De même, le fait que les besoins thérapeutiques soient satisfaits et que le nouveau produit n'apporte rien de plus, ne peut pas justifier un refus.

L'enregistrement des spécialités pharmaceutiques ne prend pas en compte des critères sociaux.

En aucun cas, les considérations économiques entrent en jeu.

1.4. Procédures

Le principe de l'Union Européenne étant celui de la libre circulation des personnes, des biens et des marchandises, toute spécialité pharmaceutique enregistrée doit pouvoir être utilisée de la même manière dans n'importe quel pays membre. Ceci a été rendu possible par l'harmonisation des normes et des procédures.

En ce qui concerne l'enregistrement, deux voies sont possibles :

- la centralisation : c'est l'enregistrement européen valable pour tous les états
- la décentralisation : c'est l'enregistrement national associé à sa reconnaissance par les autres pays.

Ces deux voies sont utilisées simultanément. La première, cependant, devient largement prédominante.

1.4.1. Enregistrement européen

L'AMM européenne est délivrée (ou refusée) par la Commission de l'Union Européenne de Bruxelles. La Commission prend ses décisions sur avis de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) située à Londres.

Au sein de l'Agence, le travail technique est effectué par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP). Celui-ci comprend deux représentants par état, désignés par les autorités nationales d'enregistrement. Il est assisté par un collège d'experts internationaux.

L'AMM européenne s'impose à tous les états membres en termes identiques. Les suspensions, les suppressions, les renouvellements et les modifications d'AMM s'opèrent de la même façon.

Il existe deux procédures :

La procédure centralisée : elle est obligatoire pour :

- les produits de haute technologie et de biotechnologie

- les nouvelles molécules pour des indications particulières (sida, cancers, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales)
- les médicaments orphelins.

Elle est facultative, à l'initiative du demandeur, pour les produits dits d'innovation, tels une nouvelle molécule chimique, une nouvelle voie d'administration, etc.

La demande est déposée auprès de l'agence européenne pour évaluation. Un pays est désigné comme rapporteur et un autre comme co-rapporteur. Les pays peuvent élever des objections et demander des modifications. L'AMM est européenne.

L'EMA rend public pour chaque produit, notamment sur son site internet, un *European public assessment report (EPAR)*. C'est un résumé des données non confidentielles, cliniques essentiellement, du dossier de demande.

La procédure décentralisée concerne tous les autres produits. Elle commence par la délivrance d'une AMM nationale par l'autorité d'enregistrement d'un état membre. Le titulaire de l'autorisation qui désire exploiter son produit dans un ou plusieurs autres pays de l'Union, demande alors à leurs autorités d'enregistrement d'accepter l'AMM initiale (procédure de la reconnaissance mutuelle). Au cas où l'une d'entre elles s'y refuserait ou demanderait des modifications qui ne seraient pas acceptées, la demande est transmise à l'agence européenne pour arbitrage. Ceci conduit comme précédemment à une AMM européenne (ou à son refus). Cette procédure assure progressivement l'uniformisation des AMM en Europe.

1.4.2. Enregistrement français

L'autorité d'enregistrement française compétente est l'AFSSAPS (voir chapitre 5.1.). Les décisions sont signées, au nom de l'Etat, par son directeur général sans recours possible auprès du ministre. Les dossiers sont instruits par un groupe d'experts, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché.

L'activité de l'AFSSAPS porte sur :

- les demandes d'AMM nationales introduites directement auprès d'elle
- les demandes de reconnaissance mutuelle d'AMM délivrées par d'autres pays européens
- les rapports d'instruction des demandes d'AMM européenne pour lesquelles la France est rapporteur ou co-rapporteur ; la préparation des interventions au niveau du Comité des Spécialités Pharmaceutiques
- la transcription en acte administratif français des AMM délivrées par la Commission de Bruxelles, auxquelles elle ajoute des points spécifiquement nationaux (classement, fabricant, prix, remboursement, etc.)
- le classement des médicaments et les conditions de leur délivrance qui restent nationaux.

Les AMM purement françaises comprennent actuellement :

- celles qui ont été délivrées antérieurement à l'enregistrement européen, si elles n'ont pas fait l'objet d'une demande d'extension à d'autres états.

Entre 1985 et 1996, la « validation » a consisté à évaluer les produits antérieurs à la réglementation sur les AMM à la lumière des nouveaux critères imposés par celle-ci. Bon nombre de spécialités ont disparu ou ont dû supprimer ou remplacer des principes actifs jugés inefficaces ou dangereux. A partir du 1^{er} janvier 1997, n'existent en France que des AMM modernes

- celles qui résultent de nouvelles demandes, dans les domaines où cela reste possible, et qui sont restées nationales.

1.5. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

L'AMM est accompagnée d'un « résumé des caractéristiques du produit » (RCP) qui en fait partie intégrante. Il est établi par l'autorité d'enregistrement (sur proposition du pétitionnaire) et ne peut être modifié que par elle. C'est, comme son nom l'indique, un résumé des principaux points du dossier d'enregistrement. Il comporte 21 rubriques.

Le RCP revêt une grande importance pratique car c'est le document le plus connu des prescripteurs et le plus utilisé par eux. Il figure en effet obligatoirement dans toute publicité. Surtout il constitue les monographies incluses dans les dictionnaires de spécialités comme le dictionnaire VIDAL.

Chaque état y ajoute des données nationales étrangères à l'AMM concernant d'une part le classement du produit et ses conditions de délivrance, d'autre part le remboursement par les organismes sociaux et le prix.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (R.C.P.)

- a) dénomination de la spécialité
- b) forme pharmaceutique
- c) composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration
- d) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire
- e) nature du récipient
- f) conditions de délivrance au public
- g) durée de stabilité
- h) précautions particulières de conservation
- i) incompatibilités
- j) propriétés pharmacodynamiques et éventuellement éléments de pharmacocinétique
- k) indications thérapeutiques
- l) effets indésirables (fréquence et gravité)
- m) mises en garde spéciales
- n) contre-indications
- o) précautions d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, chez les enfants et les personnes âgées, en cas de pathologies particulières ; s'il y a lieu précautions de manipulations
- p) effets sur la conduite de véhicules ou de machines
- q) interactions
- r) posologie et mode d'administration
- s) surdosage : symptômes, conduite d'urgence, antidotes
- t) précautions d'élimination des produits non utilisés et des déchets
- u) date d'établissement du R.C.P.

Commentaires :

La signification du RCP pose de réels problèmes.

C'est fondamentalement un acte administratif. C'est le résumé du dossier de demande de mise sur le marché et rien d'autre : il ne contient donc que des données fournies par le fabricant. De plus, elles ont été établies dans des conditions expérimentales : ce n'est donc pas un instrument de pratique médicale.

Ce n'est pas non plus un référentiel. Il ne dit rien de la place du produit dans les stratégies thérapeutiques.

Il n'est théoriquement pas contraignant pour le prescripteur dont il ne briderait pas la liberté. Toutefois, il est pris couramment comme référence par les organismes d'assurance maladie et par les tribunaux pour apprécier la qualité et la licéité des prescriptions. En dehors des désagréments qui peuvent s'en suivre pour les praticiens, la confusion des esprits et le mélange des genres conduisent à prendre un ensemble de données expérimentales pour un guide thérapeutique !

2. AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (ATU)

Dans certains cas, la lourdeur de l'évaluation scientifique et de la procédure administrative entraîne des délais qui retardent la mise à la disposition d'un médicament pour des malades dont on peut penser qu'ils en tireraient un bénéfice notable dans une pathologie sévère. Ceci a amené à créer le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU, article L 5121-12 CSP) dont on distingue en pratique plusieurs catégories.

Les ATU de produits (improprement dites ATU de cohortes) sont de deux sortes :

- les ATU pour pathologies graves (compassionnelles), lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique et que l'efficacité est présumée sur les premiers résultats d'essais. Ces ATU ont été, en particulier, utilisées pour les médicaments du sida
- les ATU pour maladies rares (orphelines) pour lesquelles les essais classiques sont rendus difficiles par le faible nombre de malades, que l'efficacité est présumée sur les premiers résultats cliniques et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique satisfaisante.

Le fabricant doit avoir déposé une demande d'AMM ou s'engager à le faire dans un délai donné. L'autorisation n'est accordée que dans le cadre d'un protocole thérapeutique et de recueil d'informations.

Les ATU nominatives individuelles sont des autorisations d'utilisation ou d'importation accordées à un patient donné, sous la responsabilité du prescripteur, pour un médicament autorisé dans un pays étranger.

Les ATU sont délivrées par l'AFSSAPS, pour une durée limitée. Elles peuvent être suspendues ou retirées à tout moment. Elles ont pour vocation de déboucher, dès lors que les prescriptions deviennent notables, sur une demande d'AMM.

Outre leur utilisation thérapeutique, les ATU permettent la prise en charge des médicaments par l'assurance maladie.

3. MÉDICAMENTS ORPHELINS

Les médicaments orphelins sont destinés à traiter des maladies rares et graves (règlement 2000/141/CE). Celles-ci s'entendent comme concernant moins de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté Européenne.

Pour avoir le statut de médicament orphelin, il ne doit pas exister de thérapeutique efficace de l'affection où le produit doit apporter un progrès notable. Ce statut est accordé par un comité des médicaments orphelins institué au sein de l'Agence européenne des médicaments.

L'AMM est délivrée selon les procédures centralisées ou décentralisées au choix du fabricant. Les méthodes d'évaluation sont adaptées aux difficultés créées par la rareté de l'affection.

La raison principale de la création de ce cadre est que les coûts de recherche et développement peuvent être dissuasifs étant donné l'étroitesse du marché. Aussi, il est prévu des exemptions de taxe et une protection industrielle systématique de dix ans (sauf nouveau produit faisant la démonstration de sa supériorité).

4. MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

Le coût de la recherche et du développement de médicaments spécifiques pour l'enfant et, plus encore, de formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant, est souvent évoqué comme dissuasifs par les industriels. Le manque de produits adaptés conduit à des pratiques qui peuvent ne pas être dépourvues de dangers : déconditionnements, fractionnements, fabrications officinales ou hospitalières, etc. Ces pratiques sont courantes et, sans doute, pas toujours conformes aux règles et dans des conditions assurant la sécurité.

Ceci explique pourquoi une réglementation des médicaments pédiatriques est actuellement (2006) soumise au Parlement Européen.

5. GENERIQUES

Les médicaments génériques ou génériques sont définis par le Code de la Santé Publique comme devant satisfaire à quatre critères.

Un générique est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

Les isomères, les sels et les esters sont considérés comme le même principe actif à condition que leur efficacité et leur sécurité ne diffèrent pas significativement de celles du médicament princeps.

Le médicament de référence est souvent appelé « *princeps* ».

La bioéquivalence est la similitude des effets thérapeutiques. On admet qu'elle est réalisée lorsque les deux spécialités, princeps et générique, ont la même pharmacocinétique, autrement dit la même biodisponibilité (voir chapitre 1.7.). Ceci évite d'avoir à faire un essai clinique comparatif autrement lourd.

À partir du moment où un générique a démontré répondre à ces quatre critères (et de disposer d'un dossier pharmaceutique correct), une AMM lui est délivrée. Elle reprend le RCP du princeps.

Cette définition apparemment simple et logique a soulevé des montagnes de difficultés. La principale est l'identification du princeps ; si elle est aisée pour une spécialité récente, quel peut être le princeps de l'aspirine ou du paracétamol ?

Etant donnée l'importance des conséquences juridiques et économiques de ce cadre, l'AFSSAPS a été chargée d'établir un répertoire régulièrement mis à jour. Il est pour la pratique plus simple de considérer que :

Sont des génériques, les spécialités inscrites
sur le répertoire des génériques de l'AFSSAPS.

Ces spécialités sont désignées soit par la DCI suivi du nom du laboratoire, soit par un nom de fantaisie suivi du suffixe « GE ».

La qualité pharmaceutique des génériques est garantie et contrôlée dans les mêmes conditions que pour toute spécialité. Leur efficacité et leur sécurité sont les mêmes que celles du *princeps*. L'intérêt des génériques est purement social et économique (voir chapitre 5.7.).

Une seule différence est à noter : les excipients des génériques peuvent être différents de ceux du princeps du moment que le critère de biodisponibilités équivalentes est respecté. Or certains excipients peuvent entraîner des réactions individuelles. Il a donc été établi une liste d'« excipients à effets notoires » dont la présence doit être signalée dans la notice du générique afin de mettre en garde les personnes sensibles à ces substances.

6. COPIES

Le terme de copie est une source permanente de confusion (sans parler des copies-copies et des copies plus !) ; le mieux serait de l'oublier au plus vite et de se contenter de termes mieux définis. Ce paragraphe signale quelques cas de figures courants d'intérêt variable.

6.1. Principe actif breveté

Lorsqu'une molécule est soumise à brevet, trois cas relèvent de stratégies financières et commerciales.

Le codéveloppement : deux propriétaires, une ou deux AMM, un ou deux réseaux commerciaux.

Deux firmes se partagent les frais de développement d'une même molécule. L'exploitation peut être le fait d'une filiale commune, titulaire de l'AMM. Chacun des laboratoires peut aussi demander et exploiter pour son compte une AMM.

Le comarketing : un propriétaire, deux AMM, deux réseaux commerciaux.

Une firme propriétaire d'une molécule autorise un deuxième laboratoire à utiliser son dossier pour obtenir une AMM qui sera strictement identique. Ceci a pour but d'élargir le marché. Le comarketing peut être simultané ou retardé. Il se double d'accords commerciaux.

La copromotion : un propriétaire, une AMM, deux réseaux commerciaux.

Deux firmes pharmaceutiques font en commun la promotion d'une spécialité dont l'une est propriétaire et titulaire de l'AMM.

6.2. Principe actif non breveté

Lorsqu'un principe actif ne peut pas ou n'a pas été breveté et, surtout, après la fin de la protection industrielle, un demandeur peut obtenir une AMM pour une spécialité contenant le même principe actif et pour les mêmes indications qu'une spécialité existante de plusieurs manières soit :

- en bénéficiant de l'autorisation du premier industriel d'utiliser son dossier d'enregistrement
- en déposant un dossier complet de demande de mise sur le marché
- avec un dossier partiel en bénéficiant de dispenses en faisant référence à la bibliographie. Si cela est relativement facile pour la clinique, les données toxicologiques sont exceptionnellement publiées. C'est souvent le cas des spécialités de même principe actif mais différant par leurs dosages, leurs formes pharmaceutiques ou leurs voies d'administration
- grâce à un dossier simplifié s'il s'agit d'un produit « essentiellement similaire » au premier (même principe actif, même forme, même dosage, bioéquivalence). Cette catégorie a la même définition que les génériques mais elle ne remplit pas les conditions juridiques nécessaires pour être reconnue comme telle (l'absence de princeps par exemple). On les appelle parfois même, même, même ou 3M.

7. MEDICAMENTS D'AUTOMEDICATION

Les médicaments utilisables sans avis médical ni prescription obligatoire, dits médicaments d'automédication (voir chapitre 5.5.), sont soumis aux mêmes procédures d'AMM que les autres.

Toutefois, dans le but d'alléger les formalités et d'éviter les répétitions inutiles, une procédure simplifiée existe pour des produits banals. Le dossier d'enregistrement est allégé et notamment dispensé du dossier clinique dès lors que :

- le principe actif figure sur une liste *ad hoc* établie par l'AFSSAPS
- les indications qui sont limitées aux situations où l'absence d'avis médical ne fait courir aucun risque, figurent sur une liste *ad hoc*
- le produit est accompagné d'une information adéquate du consommateur.

Ces spécialités ne sont pas listées ou sont utilisées à des doses d'exonération. La suppression, totale ou partielle, d'un classement est appelée « délistage ». Il est décidé par l'AFSSAPS sur avis de l'Académie de Pharmacie et de la Commission d'AMM.

8. MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

Les médicaments homéopathiques (voir chapitre) suivent les mêmes règles d'enregistrement que les autres, y compris la nécessité de démontrer leur efficacité par des essais contrôlés, et ont des AMM.

Il s'agit là de « spécialités homéopathiques ».

Toutefois, ils peuvent bénéficier d'un enregistrement simplifié les dispensant de ces essais s'ils satisfont à toutes les conditions suivantes :

- ils sont administrés par voie orale ou externe
- leur degré de dilution est suffisant pour en garantir l'innocuité
- il ne figure pas d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au médicament.

Il est rappelé que les médicaments homéopathiques doivent relever d'une pratique homéopathique reconnue par un état membre de l'Union (voir chapitre 5.1.).

L'Autorisation de Mise sur le Marché :

- *est un acte administratif*
- *atteste que la spécialité satisfait aux trois critères de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité dans les conditions usuelles d'emploi*
- *repose sur un dossier d'enregistrement présenté par le fabricant*
- *est basée sur des données expérimentales*
- *est résumée dans le RCP*
- *garantit la sécurité juridique du prescripteur en cas de respect.*

L'Autorisation de Mise sur le Marché :

- *ne garantit pas les performances dans les conditions usuelles d'emploi*
- *n'est pas un référentiel de pratique médicale.*

CHAPITRE 5.5.**UTILISATION DES MEDICAMENTS****1. PRESCRIPTION**

On appelle « prescription » l'acte par lequel un professionnel de santé indique à un malade le médicament qu'il lui conseille.

La prescription est un conseil, jamais un ordre, même si elle figure sur une ordonnance !

« Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ». Le médecin peut donc prescrire ce qu'il veut dans les limites de la loi (substances interdites, classement des médicaments), de ses compétences et des connaissances scientifiques (charlatanisme).

Il doit pouvoir justifier sa prescription, notamment lorsque celle-ci s'écarte des référentiels officiels et des recommandations, lorsqu'ils sont facultatifs.

Il doit lorsqu'il prescrit pour un patient assuré social, « observer la plus stricte économie compatible avec l'efficacité et la sécurité des soins ». Cette considération sociale et économique doit cependant passer toujours après celle de l'intérêt de la santé du malade.

1.1. Ordonnance

La prescription peut être orale, mais prend le plus souvent la forme d'un document écrit, l'ordonnance (médicale).

Dans ce cas, elle comporte :

- l'identification du prescripteur
- la date
- le nom du médicament, éventuellement sa forme et/ou son dosage, sa posologie et son mode d'emploi
- la durée du traitement (ou le nombre de conditionnements)
- éventuellement la possibilité ou l'interdiction du renouvellement
- la signature du prescripteur.

L'ordonnance peut comporter d'autres prescriptions que celles de médicaments : soins infirmiers et paramédicaux, examens complémentaires, hospitalisation, transports, etc. Elle peut aussi comporter une partie diététique, des conseils d'hygiène de vie et, d'une manière générale, tout ce qui peut contribuer à la compréhension et au bon suivi du traitement.

L'ordonnance doit obligatoirement être établie après examen du malade. Elle doit être expliquée et commentée au malade ou, le cas échéant, à son entourage. Elle est la propriété du patient.

L'ordonnance engage la responsabilité du prescripteur. L'avantage du document écrit est qu'il n'est pas tributaire de la mémoire du malade. Mais, réciproquement, il n'est que plus important qu'il soit clair et précis.

1.2. Prescripteurs

Sont autorisés à prescrire des médicaments, les médecins (quel que soit leur statut, du moment qu'ils sont diplômés), et limitativement, certains autres professionnels de santé.

Les médecins jouissent d'une liberté de prescription en principe totale lorsqu'elle s'exerce dans l'intérêt de leurs patients.

Il existe en fait des limites à cette liberté :

- les compétences du médecin
- les connaissances médicales du moment
- le classement des médicaments en médicaments à prescription restreinte
- pour les médecins hospitaliers, les contrats de bon usage lorsque l'établissement où ils exercent en a conclu un avec l'ARH.

La prescription doit être conforme à l'AMM et respecter les protocoles thérapeutiques de l'AFSSAPS, de l'HAS et de l'Institut National du Cancer. Dans le cas contraire, le médecin doit inscrire sur le dossier du patient l'argumentation qui justifie cet écart, en la basant sur les travaux des sociétés savantes et les publications dans des revues internationales à comité de lecture.

Pour les médicaments orphelins, l'avis du centre de référence de la maladie traitée doit être obtenu au préalable.

Les internes en médecine peuvent prescrire par délégation sous la responsabilité du praticien dont ils relèvent, au sein de la structure où ils exercent leurs fonctions.

Les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les médicaments nécessaires à l'exercice de l'art dentaire (art. L 368 du CSP). Il n'y a pas de limitation autre que de pouvoir justifier que la prescription est en relation avec la pathologie et la thérapeutique bucco-dentaires.

Les sages-femmes peuvent prescrire les médicaments nécessaires à l'exercice de leur profession (art. L 370 du CSP). Ces produits figurent sur une liste limitative établie par arrêté du Ministre chargé de la Santé, après avis de l'Académie de Médecine.

Les directeurs de laboratoire d'analyse médicale peuvent prescrire les produits indispensables à la réalisation d'un examen donné (ce sont par définition des médicaments).

1.3. Destinataires

L'ordonnance est destinée :

- au malade qui conserve l'original
- au pharmacien pour la délivrance des médicaments, qui en conserve une copie (pendant 3 ans pour les stupéfiants)
- aux organismes sociaux qui en reçoivent, le cas échéant, une copie pour remboursement du malade directement ou du pharmacien (tiers payant).

1.4. Règles de rédaction

L'ordonnance est facultative pour un médicament non classé
et obligatoire pour un médicament classé.
Elle est obligatoire pour obtenir le remboursement éventuel par l'assurance maladie.

1.4.1. Support

Le support est théoriquement libre, n'importe quel papier peut être utilisé.

En pratique, les médecins utilisent des liasses d'ordonnances pré-imprimées sur lesquelles sont mentionnés leur nom, leur adresse, leurs qualifications professionnelles ainsi qu'éventuellement leur numéro de téléphone et leurs heures de rendez-vous. Ces en-têtes doivent être approuvées par le Conseil Départemental de l'Ordre.

Dans l'avenir, tous les médicaments devront obligatoirement être prescrits sur un support particulier, l'ordonnance sécurisée. Prévue pour le 1^{er} octobre 2000, cette obligation a été repoussée plusieurs fois sans date prévue d'application. Pour l'instant, elle concerne seulement les stupéfiants pour lesquels l'ordonnance sécurisée a remplacé les anciens carnets à souche.

Ces ordonnances sécurisées ne peuvent être obtenues qu'auprès de fabricants ayant reçu l'agrément de l'AFNOR (association française de normalisation). Chacune comporte les éléments pré-imprimés suivants : identification du prescripteur (nom, téléphone, etc.) ; identification de l'ordonnance (numéro de l'année d'impression, de l'opérateur, du lot de commande) ; un carré de 1 cm de côté inséré dans un carré de 1,3 cm de côté permettant au prescripteur d'indiquer le nombre de spécialités prescrites (leurs contours indiquent les mots « ordonnance sécurisée » en microlettres avec un caducée entre chaque expression). La pré-impression est réalisée à l'encre bleue ; la teinte et l'intensité doivent être reconnaissables sous l'éclairage d'une officine pendant 18 mois. Les spécifications techniques du papier et le filigrane avec caducée sont également imposés. Il en existe avec duplicata.

Ces caractéristiques doivent rendre impossibles la falsification des ordonnances devenue extrêmement aisée avec les ordinateurs et dont la fréquence pose un problème de Santé Publique.

A l'hôpital, la prescription peut être faite de façon manuscrite ou à l'aide de l'informatique, mais obligatoirement sur une « ordonnance protégée ». Celle-ci, outre les spécifications ci-dessus, doit comporter le numéro de l'établissement, l'identifiant du prescripteur et, le cas échéant, le nom et l'identifiant du chef de service ou de département.

1.4.2. Médicaments

La prescription d'une préparation magistrale comprend la forme pharmaceutique, la composition détaillée, le volume ou le nombre d'unités, ainsi que le mode d'emploi et la durée du traitement.

La prescription d'une préparation figurant à la pharmacopée comprend son nom, son mode d'emploi ainsi que la durée du traitement.

Les spécialités pharmaceutiques peuvent être prescrites soit sous leur nom de fantaisie, soit sous leur dénomination commune internationale (DCI). La prescription précise la forme pharmaceutique, le dosage, le nombre de conditionnements ou la durée du traitement, le nombre et l'horaire des administrations ainsi que, autant que de besoin, le mode d'emploi. La

rédaction est libre en règle générale, mais doit suivre des règles lorsque les produits sont classés ou soumis au remboursement.

L'utilisation de la DCI a une signification pharmacologique par rapport à celle du nom commercial. Elle présente surtout des avantages économiques en laissant le choix du produit le moins cher au pharmacien.

1.4.3. Règles de rédaction des médicaments classés

Si le médicament est classé, l'ordonnance doit obligatoirement être établie selon des règles de rédaction qui tiennent compte de ce classement. Elles sont synthétisées dans le tableau suivant.

| | Liste II | Liste I | Stupéfiants |
|--|---|---|--|
| Ordonnance rédigée après examen du malade | lisible, datée et signée, elle doit comporter : - malade : nom, prénom, sexe et âge - médicament : dénomination, forme, posologie et mode d'emploi : quantité prescrite ou durée du traitement | | idem nombre d'unités par prise, nombre de prises, dosage, inscrits <u>en toutes lettres</u> |
| Durée de validité (délai pendant lequel l'ordonnance peut être délivrée) | 3 mois à compter de la date de rédaction | | durée de la prescription à compter de la date de rédaction |
| Durée maximale de prescription | cas général : 12 mois s'il s'agit d'un médicament non remboursé par la Sécurité Sociale, 6 mois s'il s'agit d'un médicament remboursé par la S.S., anxiolytiques : 12 semaines, hypnotiques : 2 ou 4 semaines | | 28 jours, réduite pour certains à 7 ou 14 jours |
| Durée du traitement délivrable en une fois | 4 semaines ou 1 mois de 30 jours (3 mois pour les contraceptifs), selon le conditionnement | | durée de prescription restant à courir (délai initial de 24 heures pour être exécutable en totalité) |
| Renouvellement | possible sauf mention contraire | impossible sauf mention précisant le nombre de renouvellement ou la durée du traitement | impossible chevauchement de la prescription interdit, sauf demande écrite du prescripteur |
| Devenir de l'ordonnance | après enregistrement de la délivrance sur un système approuvé (manuel ou autre), l'ordonnance est rendue au malade | | identité du porteur de l'ordonnance relevée. Le pharmacien conserve une copie pendant 3 ans. |

1.4.4. Règles de rédaction et remboursement

L'ordonnance est indispensable pour le remboursement par l'assurance maladie.

L'ordonnance doit mentionner pour être prise en compte par l'assurance maladie, les noms, adresse et qualité du prescripteur, le nom et prénom du malade.

Elle doit indiquer pour chacun des médicaments prescrits la posologie et soit la durée du traitement, soit le nombre d'unités de conditionnement.

En dehors des dispositions générales ci-dessus, l'ordonnance doit être établie sur des supports spéciaux dans deux cas particuliers, pour que le remboursement par l'assurance maladie soit possible (voir chapitre 5.7.) :

- pour les malades en affection de longue durée (ALD), sur ordonnancier bizona. Cette ordonnance spéciale comporte une partie haute où sont inscrits les médicaments en relation avec cette ALD et une partie basse où sont inscrits les autres
- pour les médicaments d'exception, sur une ordonnance pour médicament d'exception. Cette ordonnance spéciale comporte l'engagement du praticien à respecter la fiche d'information concernant ce produit.

Le pharmacien ne peut pas délivrer en une seule fois une quantité de médicaments correspondant à une durée de traitement supérieure à 4 semaines ou à 30 jours selon le conditionnement.

De ce fait, l'ordonnance doit être établie pour une durée maximale d'un mois. Si la durée du traitement est supérieure à un mois, elle doit indiquer le nombre de renouvellements de la prescription par périodes maximales de 1 mois. En tout, elle ne peut pas excéder une durée de 6 mois.

La prescription des contraceptifs fait exception à ces dispositions. La prescription et la délivrance sont possibles par période de 3 mois (ou 12 semaines) avec un maximum de 1 an.

Le pharmacien est tenu de délivrer le conditionnement le plus économique compatible avec l'ordonnance.

Grâce à la carte VITALE, le système du tiers payant qui permet d'éviter l'avance de fonds par le patient, a été généralisé. Le duplicata de l'ordonnance est envoyé aux caisses par le pharmacien pour son remboursement, le malade restant en possession de l'original.

2. AUTOMEDICATION

Le titre de ce chapitre prête à confusion. On distingue mal dans les discours, les écrits et les statistiques, des phénomènes de significations souvent proches mais différentes. Ceci contribue considérablement à brouiller le paysage, à en rendre difficile la perception pour les différents acteurs et explique sans doute l'image imprécise de ce secteur, en stagnation en France.

Le débat est souvent obscurci par l'emploi abusif du terme OTC (« *over the counter* »). Cette désignation (et celle de médicaments « *ethics* » qui la complète et ne veut en français strictement rien dire) n'a de signification que dans les pays anglo-saxons. Chez ceux-ci en effet ces produits sont en libre accès et souvent distribués aussi hors des pharmacies (*drug stores*). Ceci est totalement étranger à la réalité française.

2.1. Définitions

Intuitivement, on entendra par automédication, le fait pour un malade de se soigner lui-même. Les industriels préfèrent parler de « médication familiale ». Ils entendent par là toutes les démarches qui conduisent à l'utilisation de médicaments quel qu'en soit l'initiateur, médecin, pharmacien ou patient, à condition seulement que l'intervention du praticien de santé ne soit pas obligatoire.

Pour les pharmaciens, ce concept de médication familiale fait l'impasse sur la nature du circuit de distribution et pourrait ouvrir la porte à une distribution des médicaments hors pharmacie.

Aussi, l'Académie de Pharmacie a-t-elle défini la « médication officinale » comme « l'ensemble des moyens, médicamenteux ou autres, non soumis aux règles de prescription obligatoire, proposés par le pharmacien d'officine à des patients venus faire appel à sa compétence scientifique ». Cette définition implique l'intervention active du pharmacien, ce qui n'est pas toujours le cas.

2.2. Médicaments utilisables en automédication

Deux critères sont à considérer, le classement ou non du médicament, le remboursement possible ou non.

Seuls les médicaments non listés sont accessibles au public sans ordonnance. Ils sont définis par défaut : ils ne figurent pas sur les listes de spécialités de prescription médicale obligatoire. *A priori*, ils ne présentent pas de danger direct ou indirect lié à la substance active qu'ils contiennent, aux doses thérapeutiques recommandées, même s'ils sont utilisés sans surveillance médicale.

Toutefois les médicaments non prescrits par un professionnel de santé ne sont, en aucun cas, remboursés par l'assurance maladie, qu'ils figurent ou non sur la liste des médicaments remboursables.

L'automédication concerne soit des médicaments non listés et non remboursables, soit des médicaments non listés et remboursables mais non remboursés faute de prescription.

Parmi les médicaments non listés et non remboursables, on distingue :

- les médicaments conseils dont la promotion n'est possible qu'auprès des pharmaciens ; ceux-ci en conseillent l'achat aux malades qui sollicitent leur avis
- les médicaments grand public autorisés à faire de la publicité auprès des patients qui les sollicitent auprès des pharmaciens.

Cette distinction résulte d'un choix des fabricants ou des autorités et a surtout des conséquences sur la publicité.

2.3. Médicaments d'automédication

Tout médicament non listé peut être utilisé en automédication, avec ou sans le conseil d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien ou autre). La définition du médicament d'automédication n'existe donc pas en soi, c'est une définition par défaut.

Cependant, l'administration, dans un simple avis aux fabricants, a précisé ce que doit être un médicament dont l'utilisation principale voire exclusive, dépendra de l'initiative du patient ou du conseil du pharmacien. Ces médicaments avaient reçu la définition suivante :

Les médicaments d'automédication sont « des spécialités pharmaceutiques prévues et conçues pour être utilisées sans l'intervention du médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien ».

Le texte actuel dit la même chose sans la reprendre et redéfinit comme suit cette catégorie de produits sans lui donner un nom.

« Pour être adaptée à un usage hors contexte médical, une spécialité doit présenter les caractéristiques suivantes :

- un choix de substances actives adapté, avec un rapport efficacité/sécurité satisfaisant pour ce type d'utilisation
- des indications relevant d'une prise en charge par le patient
- un conditionnement adapté à la posologie et à la durée prévue du traitement
- une information au patient lui permettant de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre leur mode d'utilisation (la posologie et le mode d'administration doivent pouvoir être expliqués en termes simples), et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin ».

Une liste d'indications actuellement considérées comme adaptées à l'utilisation par le patient seul est annexée à l'avis. « Ces indications correspondent à des situations pour lesquelles le patient peut prendre en charge lui-même sa pathologie ou les symptômes qu'il éprouve, sans nécessité de diagnostic médical préalable ni de surveillance médicale. Le patient doit être capable :

- de reconnaître les symptômes ou la pathologie pour lesquels il va se traiter (reconnaître l'indication),
- d'effectuer un choix parmi les médicaments mis à sa disposition (identifier les contre-indications, mises en garde, les situations particulières telles que la grossesse ou les insuffisances fonctionnelles de certains organes),
- de s'administrer lui-même le médicament (comprendre la posologie et le mode d'administration),
- d'appréhender les limites de la prise en charge par lui-même de sa pathologie.

Dans tous les cas, le traitement autonome d'une pathologie ne doit pas faire courir le risque de retarder le diagnostic, de masquer une pathologie grave sous-jacente, de retarder la mise en route ou de compromettre le succès d'un autre traitement s'il est nécessaire.

Ces indications peuvent correspondre :

- à des affections bénignes ou banales spontanément résolutive
- à la prise en charge de certaines affections chroniques : elles nécessitent un diagnostic médical initial, mais leur prise en charge au long cours peut être améliorée ou simplifiée par le statut de PMF des traitements
- à la prise en charge de certaines situations d'urgence où la nécessité d'une prescription médicale pourrait être une perte de temps et donc une perte d'efficacité
- à certaines situations où l'accès direct au traitement peut améliorer la couverture sanitaire de la population, ce qui ne serait pas le cas si une consultation médicale était nécessaire (cas des substituts nicotiques par exemple).

La durée de traitement d'un symptôme ou d'une pathologie hors avis médical a une limite maximale définie, qui est propre à chaque situation ».

La situation comporte donc une part d'ambiguïté. Les médicaments accessibles en automédication soit relèvent de la catégorie précédente, soit sont des spécialités dont les substances actives ont démontré leur sécurité d'utilisation aux doses thérapeutiques recommandées, mais dont certaines indications mériteraient un avis médical, au moins lors de leur première utilisation, et dont les informations fournies au patient, notamment par la notice, ne sont pas forcément adaptées à l'automédication.

Les médicaments utilisables en automédication sont tous des médicaments à prescription médicale facultative et, réciproquement, tous les médicaments à prescription médicale

facultative sont utilisables en automédication. Mais, tous ne sont pas des médicaments d'automédication (au sens défini par l'avis aux fabricants).

Les spécialités utilisables en automédication ont évidemment une AMM (voir chapitre 5.4.).

2.4. Point de vue économique et industriel

Commercialiser un médicament d'automédication constitue un métier particulier différent de celui du médicament remboursable classique. Il s'adresse, en effet, par sa promotion, non pas au médecin mais au public et au pharmacien. C'est celui-ci qu'il faudra convaincre des vertus du produit pour qu'il le conseille et c'est avec celui-ci que seront discutées les conditions commerciales.

Pour l'industriel, il s'agit de stratégie économique. Pour le pharmacien, la liberté des prix et des marges confèrent un intérêt particulier.

2.5. Point de vue du malade

La démarche de l'automédication est pour le malade (ou son entourage) une prise en charge de sa propre santé, une démarche volontaire. C'est pourquoi, elle présente souvent des aspects positifs, bien qu'elle ait en général mauvaise presse chez les médecins.

Elle peut toutefois par méconnaissance ou inconscience, retarder l'appel au médecin alors qu'il s'impose. L'éducation et l'expérience jouent ici un grand rôle, mais aussi les facteurs psychologiques et les préjugés.

Lors de l'achat en pharmacie, le pharmacien revendique à juste titre un rôle de guide et de conseil sanitaires. Il doit savoir aiguiller au besoin vers la consultation médicale. Mais les enquêtes montrent que ce conseil n'est pas toujours sollicité, voire donné.

Le recours spontané à l'armoire à pharmacie familiale est toujours plus risqué (prise de médicaments prescrits lors d'un épisode précédent ou pire, à un autre membre de la famille). Encore qu'il ne faille pas systématiser les reproches faits à cette pratique extrêmement courante (l'expérience des mères de famille augmente avec la taille de la fratrie !). A noter cependant que l'on peut parfois avoir des doutes sur le respect des dates de péremption et des conditions de conservation.

Enfin on n'insistera pas sur le médicament conseillé ou donné, par la famille ou le voisinage...

2.6. Automédication en France

En France en 1996, les médicaments non remboursables ont représenté 11 % de la consommation de produits pharmaceutiques, hors hôpital. Il faut y ajouter 6 % d'achat spontané de produits remboursables, soit en tout 17 % pour l'automédication. Cette part loin d'augmenter comme il est régulièrement pronostiqué, est stagnante ces dernières années, sinon en régression.

Les médicaments d'automédication comprennent trois strates historiques :

- d'abord des anciens produits, dont l'AMM a été validée souvent après « toilettage » de leur formule, mais dont l'utilisation repose surtout sur la tradition. Sauf exception, ils sont bon marché, peu considérés par la thérapeutique « scientifique » et employés pour les petits maux courants hors intervention médicale
- ensuite des produits résultant du « déremboursement » de classes thérapeutiques par vagues successives depuis 1974, la dernière en mars 2006. La raison réelle a été chaque fois un plan d'économie de la Sécurité Sociale. Malheureusement, ils ont été publiquement présentés comme des produits de « confort » ou, pire, comme inefficaces, voire inutiles. De

ce fait, ce transfert brutal a été constamment ou presque un échec, les ventes s'effondrant et les prescriptions se reportant sur des produits remboursables, plus chers, peut-être plus efficaces, mais présentant souvent plus d'inconvénients

- enfin, récemment, des produits actifs ont été présentés au grand public (par exemple : analgésiques, anti-H₂) dans des maux ou des pathologies mineurs (douleurs banales, aigreurs d'estomac). Bien souvent, il ne s'agit que d'une forme ou d'un dosage, la présentation classique restant remboursée. Cette opération a souvent nécessité une exonération. Ces produits, soutenus par une publicité active et un lancement soigneusement préparé, ont eue une chance de s'imposer. Mais la rançon de leur accessibilité directe est le plus souvent une nette augmentation de prix, car ils sont alors libres.

2.7. Automédication et Internet

L'existence d'Internet peut amener un bouleversement dans l'automédication (si ce n'est dans la pratique médicale). A dire vrai, cela a déjà commencé.

En effet, l'internaute trouve sur le réseau de l'information et des offres. L'information concerne aussi bien la pathologie que les médicaments. L'offre constitue une officine virtuelle. Ayant fait son diagnostic ou le connaissant et estimant que tel produit lui convient, le patient peut le commander à un fournisseur situé hors des frontières et le payer grâce à la monétique. Il le recevra sous forme de colis quelque temps après. Il peut ainsi avoir pratiquement accès à toutes les substances, même si elles ne sont pas commercialisées en France, même si elles sont listées. Certes, l'importation des médicaments est réglementée et soumise à autorisation, mais les douanes ne vérifient pas forcément tous les paquets.

On peut faire à l'automédication via Internet les mêmes réserves qu'à l'automédication en général. Mais, les dangers sont ici beaucoup plus grands.

Le premier est celui de la qualité de l'information recueillie. On trouve tout sur Internet sans aucun contrôle ; or, tout le monde n'est pas capable de faire une lecture critique. Il se double de l'absence de conseil compétent, comme celui du pharmacien par exemple.

Le second inconvénient est l'absence de toute garantie sur la qualité pharmaceutique. Rien n'exclut qu'il s'agisse d'une contrefaçon dépourvue de tout principe actif.

Les avantages et inconvénients, les problèmes soulevés par ces nouvelles possibilités, les transformations qu'elles ne manqueront pas d'apporter, les gardes fous souhaitables, constituent autant de questions non résolues et un sujet d'avenir.

Commentaires :

Jusqu'à présent, sauf exception, la démarche a été essentiellement négative : l'automédication a été dénigrée par les autorités médicales, lorsque les malades n'ont pas été inquiétés ou culpabilisés, tandis que les médicaments étaient présentés comme des sous médicaments, destinés seulement à faire faire des économies à la Sécurité Sociale. Le résultat a été le transfert des médicaments déremboursés vers les médicaments remboursés.

Or, si permettre d'économiser des ressources rares est un objectif somme toute louable, les médicaments modernes d'automédication sont efficaces (et donc non dépourvus d'effets indésirables) et les aspects positifs de l'automédication sont indéniables. Il faut pour cela qu'elle corresponde à une responsabilisation du patient vis-à-vis de sa propre santé, à la prise en charge par chacun des petits événements et des aléas de la vie courante. Il resterait à savoir si une telle démarche est bien en accord avec l'évolution récente de la société. Elle demanderait en tout cas un gros effort pédagogique.

Pour que l'automédication se développe en France, il faut donc des conditions culturelles et une volonté politique. On peut y ajouter des conditions économiques : la régulation des dépenses d'assurance maladie et ses conséquences sur le comportement des prescriptions y contribueront ; il faudra aussi sans doute des changements dans la pratique pharmaceutique (possibilité de concurrence et de publicité pour les officines, accessibilité directe aux produits).

En tout état de cause, le développement de ce secteur, appuyé sur l'éducation et le conseil sanitaires, vaut beaucoup mieux que le recours aux pratiques charlatanesques qui, à défaut, continueront à croître et à embellir et qu'Internet pourrait bien faciliter.

3. OBSERVANCE

L'observance médicamenteuse est la façon dont le malade suit le traitement.

On parle parfois d'« adhésion » ou d'« adhérence » du malade au traitement (« *compliance* » en anglais). Cette définition inclut tant le contenu écrit de l'ordonnance que les recommandations orales.

En médecine pratique, l'observance est évaluée lors de la surveillance des traitements médicamenteux et son défaut permet d'expliquer certains échecs thérapeutiques apparents.

L'observance est aussi un problème important en pharmacologie clinique lors des essais cliniques.

3.1. Méthodes d'étude

Si les médecins constatent aisément que leurs prescriptions ne sont pas toujours suivies, il est plus difficile de faire une analyse quantitative de l'observance médicamenteuse. Les chiffres fournis par les diverses études ayant abordé ce problème sont très variables. Cela tient autant aux techniques d'approche utilisées qu'à l'ambiguïté même de la définition. Certains auteurs parlent de mauvaise adhésion dès que le patient modifie quoi que ce soit au traitement prescrit. D'autres exigent que les modifications apportées par le patient soient susceptibles d'influer sur l'efficacité ou la tolérance.

Les méthodes d'études de l'observance sont évidemment très différentes pour le praticien en pratique clinique courante ou pour une équipe spécialisée disposant de moyens lourds.

L'interrogatoire du malade

C'est ce que pratique quotidiennement le médecin praticien de façon informelle. Mieux il connaît le malade et mieux il apprécie la fiabilité des réponses. Il est hors de doute que nombre de malades ne disent pas la vérité. Cette dissimulation a des aspects quasi psychiatriques, mais elle peut être aussi inconsciente.

A l'hôpital ou au cours d'enquêtes, l'interrogatoire peut prendre la forme de questionnaires pré-établis. On étudie si les médicaments prescrits ont été achetés ou non, s'ils ont été tous pris à la posologie prescrite avec le rythme et la durée prévus, s'il n'y a pas eu d'interruption de traitement ou de médicament surajouté (automédication) etc.

Cette méthode pour donner des résultats exploitables, demande la parfaite collaboration et franchise du malade, ce dont on peut souvent douter.

Le décompte des unités de prise restantes

On demande au malade de rapporter les conditionnements des médicaments prescrits, à chaque bilan ou consultation, pour faire (parfois à son insu) le compte des unités de prise restantes. Ceci n'exclut pas les tricheries.

La surveillance des prises

Une tierce personne contrôle régulièrement de quelle façon le traitement prescrit est suivi. Si la voie orale peut permettre des dissimulations, les voies parentérales sont imparables. Cette méthode est utilisée en psychiatrie et en traitements de substitution. Elle est difficilement généralisable.

Le dosage dans les milieux biologiques

Les dosages du médicament dans les milieux biologiques (généralement le plasma), permettent d'affirmer si le malade a pris ou non le médicament prescrit et éventuellement à une posologie satisfaisante. Cette technique astreignante n'est possible que pour le petit nombre de substances que l'on dose, qui sont par ailleurs celles pour lesquelles l'observance est la meilleure car correspondant à des maladies vécues comme graves par le malade (comitialité, maladies cardiovasculaires, etc.).

Le dosage ne renseigne généralement que sur la ou les dernière(s) prise(s) médicamenteuse(s) (exemple du malade ne reprenant son traitement que la veille de la consultation). L'exemple du dopage des sportifs montre bien les limites de la méthode.

Ce procédé peut épisodiquement rendre service au praticien. Il est plus facile à mettre en oeuvre à l'hôpital. Au cours des essais cliniques ou des études épidémiologiques, on l'emploie sous forme de « contrôle au hasard » en tirant au sort les sujets vérifiés et les dates de vérification.

Les examens complémentaires de contrôle

Le problème est le même que le précédent à la différence près que l'on ne recherche pas le médicament lui-même mais un de ses effets pharmacodynamiques (exemples : taux de prothrombine, temps de saignement pour les traitements anticoagulants ; cholestérolémie pour les hypolipémiants, etc.).

La mise en évidence d'un marqueur

Cette technique sophistiquée, employée uniquement lors d'essais cliniques, consiste à incorporer dans chaque unité de prise de médicament, une faible quantité d'une substance facile à mettre en évidence par dosage lors d'un contrôle de routine. Le marqueur (rouge phénol, fluorescéine, riboflavine) ainsi rajouté doit être indiscernable pour le sujet, n'avoir aucun effet pharmacodynamique, ne présenter aucun danger et ne pas réagir chimiquement avec le médicament auquel il est incorporé.

Collaboration avec les pharmaciens

Dans les pays (exemple : Canada), où le conditionnement et la délivrance des spécialités se fait par très petites quantités ou à l'unité, on peut demander au pharmacien de noter les visites du malade venant se faire délivrer son traitement (cela suppose toutefois que le malade s'approvisionne constamment à la même officine). A une plus grande échelle, pour un secteur géographique donné, des études ont été faites en comparant pour une ou plusieurs spécialités les quantités prescrites et les quantités délivrées au cours d'un intervalle de temps donné.

Aucune de ces techniques n'est évidemment parfaite.

3.2. Résultats des enquêtes

Globalement, les enquêtes montrent que plus de la moitié des malades suivent mal ou très mal le traitement qui leur a été prescrit. Par exemple, une enquête française (MATILLON et PASQUIER) étudiant 243 malades chroniques par la technique du questionnaire, a montré que 15 % (33) des malades avaient eu une bonne adhésion au traitement, 18 % (40) une adhésion satisfaisante (le traitement a été suivi, mais pas dans les conditions prescrites), 65 % (145) une mauvaise adhésion (abandon de tout ou d'une partie du traitement) et 2 % (4) n'avaient acheté aucun des médicaments prescrits.

3.3. Facteurs influant sur l'observance

3.3.1. Facteurs liés à l'individu

- le sexe ; bien que ce ne soit pas constamment retrouvé, l'observance est généralement plus mauvaise chez les femmes que chez les hommes (?)
- l'âge et le niveau socio-économique par contre, ne semblent pas influencer notablement
- le consultant est un sujet malade, qui ne retiendra qu'une partie de ce qui sera dit, ce qui le rassure ou l'inquiète, et qui n'est pas en état de mémoriser des explications et des schémas de traitement complexes
- les causes psychologiques : il n'y a pas de profil typique du malade observant ou du malade non observant. On peut cependant noter que :
 - la non observance est souvent la traduction d'une non acceptation consciente ou non, de la maladie (prendre le médicament équivaut à se reconnaître malade)
 - chez certains malades, surtout les sujets âgés, l'interruption brutale du traitement est un véritable équivalent suicidaire (parfois associé à l'anorexie)
 - enfin, certains malades, consciemment ou non, ne désirent pas guérir ; en ne suivant pas leur traitement, ils peuvent tirer des bénéfices secondaires de leur non guérison (intérêt accru de l'entourage, justificatif d'une demande affective, possibilité d'échapper à un travail pénible ou ennuyeux, fuite des responsabilités)
- l'influence de l'entourage.

3.3.2. Facteurs liés à la maladie traitée

- les résultats sont d'autant plus mauvais que la maladie traitée est longue et chronique et que sa gravité ressentie par le malade (pas forcément sa gravité réelle) est faible. L'hypertension non compliquée est l'exemple typique : 40 % des sujets suivraient mal ou pas du tout leur traitement
- l'observance est particulièrement mauvaise pour les maladies à composante psychosomatique forte (exemple : symptômes digestifs) pour lesquelles le recours à l'automédication est important
- elle varie également selon la nature, extériorisée ou non du symptôme traité : elle est d'autant meilleure que les résultats sont immédiatement constatables par le patient ou par l'entourage (« on a l'impression que ça sert à quelque chose »)
- les traitements sont souvent abandonnés dès l'amélioration ou la guérison apparente
- les effets indésirables banals, même mineurs, sont une cause très fréquente d'abandon.

3.3.3. Facteurs liés à la prescription

- l'ordonnance ; toutes les enquêtes le montrent, l'observance est d'autant meilleure qu'il y a peu de médicaments prescrits. Par exemple, dans l'enquête précédemment citée, le

pourcentage de bonne observance était de 25,4 % pour les ordonnances comportant 1 ou 2 médicaments et de 9,5 % pour les ordonnances en comportant plus de 3

- les ordonnances mal écrites, trop compliquées ou non expliquées sont également fréquemment citées par les malades comme motif d'abandon de leur thérapeutique
- la voie d'administration ; s'il est évident que les formes injectables s'accompagnent d'une meilleure observance (l'administration est réalisée par une tierce personne), l'observance semble particulièrement mauvaise par voie rectale ; elle est également médiocre pour les voies locales
- le médicament prescrit : l'observance varie selon la classe thérapeutique (cela renvoie à la nature de la maladie). Les meilleurs résultats sont notés avec les médicaments cardiovasculaires (la maladie est ressentie comme grave), les plus mauvais avec les analgésiques.

3.4. Comment améliorer l'observance

La mauvaise observance est un problème banal, mais grave. Il n'y a pas de moyens miracles pour l'améliorer. Cela demande un effort constant du praticien. Il facilitera l'observance :

- en simplifiant au maximum le traitement : peu de médicaments, peu de prises, des prises régulières (la prise de midi en cas de restauration collective ou celle à l'heure du bureau sont rarement respectées)
- en expliquant clairement et en répétant jusqu'à ce que il ait l'impression que le malade a compris (ceci n'est cependant jamais suffisant) ; et en faisant de même avec l'entourage
- en écrivant lisiblement la prescription, en employant des mots et des formules compréhensibles par son interlocuteur
- en remettant un double de l'ordonnance que le malade pourra garder sans risque d'erreurs lors du recopiage (par le pharmacien, le patient, l'entourage...!)
- ou mieux, en remettant un calendrier de traitement avec les dates, les jours, les heures et les prises, que le malade n'a plus qu'à exécuter.

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'observance. Encore faut-il que ce soit en quelque sorte le « pharmacien de famille ». Les contacts entre pharmacien et médecin sont utiles.

4. SURVEILLANCE

Les traitements médicamenteux doivent être surveillés par le médecin,

La surveillance porte sur l'efficacité du traitement et sur sa tolérance (prévenir et/ou dépister d'éventuels effets indésirables).

Le malade et/ou son entourage doivent y collaborer activement. Ils doivent être prévenus :

- de ce qu'ils doivent observer, notamment des signes annonciateurs des effets indésirables graves
- des examens complémentaires auxquels il doit éventuellement être procédé.

4.1. Surveillance standard

Dans la plupart des cas la surveillance du traitement se confond avec celle du malade et de sa maladie. Elle porte sur ce que dit le malade (interrogatoire), sur ce qu'il montre (examen clinique) ainsi que parfois sur des examens complémentaires non spécifiques. Trois types de problèmes peuvent se poser.

4.1.1. Si l'effet attendu survient, c'est-à-dire si le traitement est efficace, le problème est de quand (et comment) arrêter le traitement

Un arrêt trop précoce, parfois trop brutal, expose à un rebond ou à une rechute. Mais prolonger inutilement le traitement, expose à des effets indésirables et est coûteux. On doit se demander :

- les critères retenus (disparition du symptôme, correction de l'anomalie clinique ou biologique, etc.), permettent-ils d'affirmer que le résultat est obtenu ?
- la maladie connaît-elle des rémissions ou des guérisons spontanées ?
- le traitement peut-il être tenu pour responsable des résultats, le délai d'action est-il compatible avec l'effet ?
- le traitement doit-il être prolongé au-delà de la disparition des signes afin de prévenir les complications ou les rechutes (exemples : angine, infection urinaire) ?

4.1.2. Si le traitement est inefficace, sa modification (changement de posologie ou de produit) doit être envisagée

Mais avant il convient de se demander :

- le traitement a-t-il été correctement suivi ?
- la posologie est-elle suffisante et peut-elle être augmentée ?
- le délai d'action « normal » a-t-il été respecté ?
- peut-il s'agir d'une interaction alimentaire ou médicamenteuse ?
- l'état physiologique ou pathologique du patient peut-il avoir modifié la réponse au traitement ?
- ne s'agit-il pas d'une erreur de diagnostic ?

4.1.3. S'il survient un événement nocif, est-il dû à la maladie, au médicament, est-il fortuit ?

En termes pharmacologiques est-il imputable au médicament ? En tout état de cause quelle attitude avoir vis-à-vis du traitement (maintenir, modifier, supprimer, remplacer) ? (voir chapitre 5.6.).

4.2. Surveillance spécifique

Dans certains cas, la surveillance demande une démarche spécifique afin de s'assurer de l'efficacité du traitement et/ou d'éviter ses effets nocifs.

4.2.1. Surveillance clinique spécifique

Elle repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique orientés vers la recherche d'un signe particulier, par exemple la tension artérielle pour les antihypertenseurs, le rythme cardiaque pour les β -bloquants, le réflexe achilléen pour la thyroxine ou les antithyroïdiens de synthèse, etc.

4.2.2. Surveillance biologique spécifique

4.2.2.1. Efficacité

Certains traitements visent à rétablir une « constante » physiologique dans ses "limites normales", d'autres ont pour but de les modifier. La surveillance de ces traitements demande de la mesurer. Cela revient à se baser sur un critère d'efficacité intermédiaire ou substitutif. Les exemples sont innombrables, la glycémie pour les antidiabétiques, le cholestérol pour les hypolipémiants, l'indice de coagulabilité pour les anticoagulants, l'électrocardiogramme pour les anti-arythmiques, etc.

4.2.2.2. Tolérance

Lorsqu'un effet indésirable particulier est connu, qu'il est grave et suffisamment fréquent, la pratique systématique d'examens biologiques peut permettre dans certains cas, un dépistage précoce avant l'apparition des signes cliniques. Cela n'a d'intérêt que si l'arrêt du traitement à ce stade, est suivi de la régression des manifestations pathologiques. L'AMM peut exiger leur pratique, par exemple celle de la numération formule pour la clozapine, des transaminases pour la tacrine, etc.

4.2.3. Surveillance pharmacocinétique : dosage du médicament

Doser le médicament dans les humeurs peut être intéressant dans deux circonstances très différentes :

- contrôle de l'observance : la mise en évidence du produit permet de savoir si le malade l'a pris. Encore faut-il être sûr qu'il ne l'a pas pris uniquement en vue du contrôle, etc. Ceci est pratiqué exceptionnellement en médecine courante, l'est parfois à l'hôpital lorsqu'on a des doutes sur l'observance de traitements prolongés par voie orale (neuroleptiques, antituberculeux), peut être exigé par la réglementation dans des cas extrêmes (méthadone)
- adaptation posologique : dans certains cas, les taux plasmatiques peuvent être considérablement différents selon les patients (pharmacogénétique, sexe, poids, métabolisation) de telle sorte qu'ils sont imprévisibles à partir d'une posologie standard. Ceci pour certains produits peut avoir une signification en termes d'efficacité (taux trop bas) ou de tolérance (taux trop élevés).

Le suivi thérapeutique par dosage des médicaments dans le plasma n'a d'intérêt que dans un nombre limité de cas. Un certain nombre de conditions doivent en effet être remplies :

- il existe un état d'équilibre réversible et stable entre la concentration du médicament mesurée dans le plasma et celle à son site d'action
- il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques
- le dosage doit porter sur la molécule active, produit initial et/ou métabolites
- il a été possible d'établir une « fenêtre thérapeutique » entre des taux seuils, inférieur réputé inefficace et supérieur dangereux
- cette fenêtre thérapeutique est étroite et facilement dépassée dans un sens ou dans l'autre avec les posologies usuelles ou en raison de grandes variations individuelles
- on ne dispose pas d'un paramètre clinique ou biologique plus simple.

Dans ces cas particuliers (lithium, certains anti-épileptiques, certains antibiotiques, digoxine, ciclosporine, certains anticancéreux), les dosages peuvent apporter des renseignements précieux. Ils permettent de vérifier que la posologie est bien adaptée et de la modifier

éventuellement. Ils permettent aussi de rechercher la cause d'un échec inexpliqué ou d'une manifestation toxique.

Lorsque les variations sont grandes d'un malade à l'autre, notamment pour des raisons de pharmacogénétique, on détermine une posologie individuelle en fonction des paramètres pharmacocinétiques du malade. Pour cela, on administre une dose-test et on suit le devenir du produit (et éventuellement de ses métabolites) dans le sang. Des formules ou des abaques spécifiques donnent alors la posologie. On peut aussi s'appuyer sur des standards établis pour des malades présentant certaines caractéristiques (cinétique populationnelle). Les exemples restent peu nombreux. Le plus classique est celui de l'isoniazide (antituberculeux).

Leur pratique demande un maximum de précautions. Le laboratoire doit être compétent, entraîné et disposer d'une méthode de dosage validée. Il doit être soumis à un système d'assurance de qualité. Pour que le résultat soit interprétable l'état d'équilibre doit être atteint (voir chapitre 1.6.), l'horaire du prélèvement par rapport à la prise doit être connu (en principe, le matin en fin de cycle avant la prise suivante).

Ces tests constituent un phénotypage ; la pharmacogénomique qui repose sur le génotypage à l'aide de micro-puces pourrait permettre dans l'avenir certaines prévisions (cf. chapitre 2.4.).

CHAPITRE 5.6.**GESTION DES RISQUES ET PHARMACOVIGILANCE**

On appelle pathologie iatrogène ou iatrogénie, tout ce que l'activité médicale peut entraîner de nocif.

La pathologie iatrogène ne concerne pas que l'usage des médicaments même si la pathologie iatrogène médicamenteuse est la plus connue. Tout acte, toute prescription, toute décision, toute parole du médecin peut être source de iatrogénie

La pharmacovigilance est l'activité qui s'emploie à identifier les effets nocifs des médicaments, à les décrire, à les prévenir et à en tirer les conséquences individuelles et/ou collectives. Par définition, elle intervient après la commercialisation.

La iatrogénie médicamenteuse est un problème sérieux. Le nombre des effets indésirables graves et connus des médicaments est d'environ 20 000 en France par an, celui, estimé, des décès de 15 000. En effet, la presque totalité des manifestations bénignes ou bien connues, n'est pas répertoriée et la sous-notification au système national de pharmacovigilance est massive. Le nombre de malades hospitalisés présentant un effet indésirable médicamenteux, survenu avant ou au décours de l'hospitalisation, toute gravité confondue, serait de 10 % environ.

Il faut toutefois remarquer que la signification d'un effet indésirable est très variable. Il peut s'agir d'un incident de parcours sans conséquences, d'un accident dramatique suivi de séquelles ou du décès, d'un épiphénomène chez un malade au stade terminal.

1. NOTION DE RISQUE

Un risque, c'est la probabilité qu'un événement survienne.

Ici, il n'est question que d'événements défavorables (mais gagner au loto est aussi un risque !).

Risque populationnel et risque individuel

La médecine est une activité à risque. En médecine, le risque tel qu'on l'énonce en général, est un risque populationnel qui n'est qu'une moyenne entre des risques individuels qui peuvent être très différents.

Le passage d'une estimation populationnelle (habituellement par le taux d'incidence de l'événement dans cette population au cours d'une période de temps donné) à une estimation individuelle (le risque couru par un individu donné) peut facilement aboutir à des erreurs d'interprétation s'il n'est pas tenu compte d'une éventuelle variation du risque avec le temps (il dépend souvent de la durée du traitement) ou d'un sujet à l'autre.

Il existe des patients à risques et des situations à risques en fonction de facteurs de risques qui permettent de définir des groupes à risques. Le même traitement pour la même maladie peut être raisonnable ou discutable selon la personne.

Risque populationnel

La mesure du risque découle des essais et des études faits sur le médicament. Mais, attention, les études ont leurs limites. Or, elles sont souvent extrapolées et toujours interprétées (plus ou moins objectivement).

Les études mesurent le risque relatif d'une population soumise à un traitement par rapport à une population de référence qui ne sont différentes que par l'exposition au traitement (le risque relatif est le rapport des risques). Ceci est vrai en conditions expérimentales en dehors desquelles on fait souvent appel à la population générale qui n'est qu'une approximation de la population de référence.

Sur le plan collectif, il faut tenir compte du nombre absolu de cas (qui dépend de la population exposée et de la fréquence de l'événement dans cette population). Un risque faible ou très faible peut représenter en valeur absolue, un nombre important de cas cliniques si la population concernée est vaste.

Une autre manière d'exprimer le risque est de calculer la fraction étiologique du risque chez les personnes exposées (ici, ayant pris le médicament) c'est-à-dire la proportion de celles-ci ayant présenté l'événement et chez lesquelles sa survenue est imputable à l'exposition. Elle se calcule en divisant la différence de risque entre exposés et non exposés par le risque mesuré chez les exposés ; ou encore, elle est égale au risque relatif moins 1, divisé par le risque relatif. Elle est comprise entre 0 et 1.

Risques et bénéfices

Il faut surtout tenir compte du bénéfice escompté. Pensez aux exemples des contraceptifs et du cancer du sein, de la clozapine et des agranulocytoses, des anticancéreux et des risques mutagènes, à chaque fois le bénéfice justifie de pouvoir utiliser ces médicaments malgré l'existence de risques certains et graves.

Risque objectif, risque perçu, risque accepté

Le risque objectif d'un médicament est l'énumération de ses effets indésirables et de leur fréquence ainsi que des facteurs de risques. Dans le meilleur des cas, le patient, dûment informé et dûment conseillé, le connaît.

Le point essentiel est que le risque perçu par le patient est différent du risque objectif. La perception du risque est différente selon les patients. Elle dépend en effet, d'une part de son vécu, d'autre part du contexte (époque, pays, culture, milieu social, famille). Le risque perçu est évidemment subjectif.

Enfin, il y a une différence entre le risque perçu par le patient et le risque qu'il accepte. C'est en fonction du risque accepté, consciemment ou inconsciemment, que le patient va se comporter. Et là, on est presque toujours très loin du rationnel. Ceci est trivial pour l'alcool, la vitesse au volant, le tabac, mais n'est pas différent pour les médicaments.

2. RISQUE INDIVIDUEL

« un médicament ne se prend pas à la légère »
On ne doit prendre que les médicaments dont on a besoin.
On ne doit prescrire que les médicaments utiles, sinon indispensables.

Le médecin doit donc apprécier le risque. Idéalement, il doit pour cela disposer de toutes les connaissances nécessaires : sur le patient « objectif » et ses facteurs de risques, sur les options thérapeutiques dont il dispose, sur la personnalité et les réactions du patient « subjectif ».

Le médecin doit s'adapter à la situation. Le respect des normes et des protocoles n'empêchent pas les pépins, mais il faut les respecter. Mais, au-delà, il y a toujours une marge de manœuvre. L'utiliser au mieux des intérêts de ce patient individuel (celui-là et pas un autre, pas le patient théorique ou le patient moyen), c'est le contraire de prendre des risques, c'est une attitude rationnelle, à condition de pouvoir la justifier.

Il n'y a pas de médecine sans risques. Le médecin est là pour défendre les intérêts légitimes de la santé de son patient. Donc, aussi, pour ne pas lui nuire. Mais, comme la rançon de l'efficacité des thérapeutiques est l'exposition aux effets indésirables, effets indésirables souvent inévitables, le rôle du médecin est de trouver la moins mauvaise solution.

2.1. Imputabilité

Devant un malade qui raconte son histoire, on est devant un problème de diagnostic : de diagnostic étiologique (la cause des troubles ? est-ce un facteur iatrogène, la prise d'un médicament ?) et de diagnostic différentiel (quelles sont les autres causes possibles et comment faire le tri ?), ce qui va souvent ensemble.

La démarche est celle de l'imputabilité (voir chapitre 5.2.). Implicitement ou explicitement, le médecin impute le cas. Sans que sa démarche soit forcément aussi systématique que celle des spécialistes, il lui est profitable d'être imprégné de son esprit.

On aboutit à partir des données de l'observation à une probabilité de diagnostic, à la probabilité de responsabilité d'un facteur iatrogène.

Ces probabilités peuvent changer au fur et à mesure que les informations parviennent. Il est essentiel de ne pas rater le départ (interrogatoire initial minutieux) ; la probabilité du diagnostic est évolutive.

La littérature, la notice, etc. sont des connaissances statistiques et on est en présence d'un cas particulier. La manifestation est fréquente, on est peut-être devant une exception. Elle est rare voire inconnue, on est peut-être en présence d'un mouton à cinq pattes. Les données extérieures au cas ne donnent aussi qu'une probabilité de diagnostic. Et puis, que valent vos sources ?

Ne perdez jamais l'esprit critique !
Méfiez-vous de l'argument d'autorité, c'est le pire !

Dans le doute ou dans des cas difficiles, le recours à un consultant est souvent utile. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont les correspondants naturels du médecin pour

les effets indésirables. Ils donnent une réponse orale rapide (dans la journée), doublée d'une réponse écrite.

2.2. Conduite à tenir

On a une probabilité de responsabilité d'un facteur donné, ici iatrogène, dans la survenue d'un événement chez un malade donné. C'est en fonction de cette probabilité que le médecin va pouvoir arrêter sa ligne de conduite.

La certitude est l'exception et non la règle. La pratique médicale est probabiliste, ce qui n'empêche pas qu'il faut agir *hinc et nunc*.

La ligne de conduite dépend de cinq facteurs :

- la probabilité de responsabilité attribuée au facteur iatrogène (médicament), mais aussi le degré de probabilité d'autres étiologies
- la gravité des manifestations et le risque que fait courir la maladie
- le risque que ferait courir la poursuite du traitement
- son caractère irremplaçable ou l'existence, l'efficacité et les risques d'une autre thérapeutique et les possibilités de substitution
- la personnalité du patient et ses réactions (et celles de l'entourage).

Schématiquement, le choix s'exerce entre cinq attitudes :

- arrêter le traitement en cause
- le remplacer par un autre
- l'adapter (changer les doses, les modalités d'administration)
- ajouter des correctifs s'il en existe
- continuer tout simplement.

Il est possible de considérer un rapport bénéfice/risque pour chaque attitude envisageable. Rien de tout cela n'est explicitable en termes quantitatifs, même si le raisonnement reste rationnel. Il n'y a pas de règle. Le médecin s'appuie sur son bon sens pour choisir la ligne de conduite qui donne le plus de chances de bénéfices au malade pour le minimum de risques (optimiser le rapport bénéfices/risques).

En fin de compte, s'il est des décisions qui s'imposent, le choix n'est le plus souvent qu'une préférence relative.

2.3. Eviter les effets indésirables ?

Une partie de la iatrogénie est inévitable quoiqu'on fasse.

| |
|------------------------------|
| Il n'y a pas de risque zéro. |
|------------------------------|

Mais cela veut dire aussi qu'une partie est évitable, bien qu'à des degrés divers (et c'est toujours plus facile après qu'avant). Y penser et être compétent : cela n'évite pas tous les problèmes, mais cela en diminue le nombre, évite les erreurs majeures. Adopter toujours une démarche logique, argumentée et justifiable permet de faire face au mieux.

Quant à faire systématiquement ce qui risque de provoquer le moins possible de iatrogénie (donc d'attirer le moins possible d'ennuis au médecin), c'est sacrifier une partie des chances

du malade au confort du médecin. Cela s'appelle la médecine parapluie, c'est la pire des médecines.

Dans ces conditions, comment gérer au mieux les risques de iatrogénie ? Sans doute en gardant le juste milieu entre deux préoccupations opposées :

Y penser, y penser tout le temps.
Ne pas se laisser envahir (obséder) par la iatrogénie.

Enfin, le médecin doit prendre garde à ne pas créer lui-même des effets indésirables. La iatrogénie de la parole est un risque redoutable. Toute parole, mais aussi tout silence, du médecin est entendue et interprétée par le malade et l'entourage. Ceux-ci ont leurs connaissances, leurs cultures, leurs états d'esprit particuliers qui filtrent le message. De plus, ils ne sont pas dans une situation émotionnelle qui leur permette une appréhension objective et rationnelle.

Au cours de la consultation, les priorités sont pour le malade, le pronostic et le diagnostic. Ce qui peut être dit du médicament, ne vient qu'après. Il n'est pas étonnant que bien des choses soient oubliées ou non comprises. Les conséquences peuvent en être une mauvaise observance, l'omission des précautions à prendre, l'oubli des avertissements et des mises en garde. Il est donc recommandé d'écrire le plus possible. Mais, surtout, de mesurer la portée de ses paroles : il faut tout dire, mais seulement ce qu'il y a à dire, et bien le dire.

3. RISQUE COLLECTIF

3.1. Commercialisation : le défi

Au moment de la commercialisation, les connaissances sur la tolérance du médicament proviennent des essais cliniques. Or, elles sont limitées :

- par l'échantillonnage : les malades sélectionnés ne sont pas forcément exactement représentatifs des malades qui recevront le produit (la population cible n'est pas la population rejointe)
- par les associations non étudiées car non prévues (médicaments, autres xénobiotiques, aliments, soleil, etc.)
- par l'existence de terrains rares, non rencontrés pendant l'expérimentation (pharmacogénétique par exemple)
- par la présence de pathologies associées, critères d'exclusion lors de l'essai
- par la dimension : les essais portent sur un nombre limité de patients, quelques centaines à quelques milliers. Le calcul statistique montre aisément que les chances d'observer un cas d'effet grave mais rare sont extrêmement réduites. La situation change du tout au tout dès que la diffusion du produit intéresse des dizaines ou des centaines de milliers de personnes
- par la durée des essais qui est forcément réduite ; or, si le risque d'effets indésirables est très souvent maximum en début de traitement (allergie, hépatites, etc.) ou encore reste constant avec le temps, il dépend pour certains de la durée et parfois s'accroît avec elle.

On ne doit donc pas s'étonner que des effets indésirables ne soient décrits qu'après la commercialisation. La période la plus sensible est les mois qui suivent celle-ci, ce qui est directement en relation avec les limites des essais. A l'inverse, des effets graves mais rares et

sémiologiquement banaux, peuvent n'être détectés que lorsque le soupçon naît, au bout de plusieurs années.

Dans tous les cas, il est donc indispensable d'être capable d'identifier le plus tôt possible les effets indésirables : c'est l'objet des systèmes de pharmacovigilance.

3.2. Plan de gestion des risques

Lorsqu'une AMM est accordée à une nouvelle spécialité, le fabricant peut fournir un plan de gestion des risques à l'autorité d'enregistrement. Celle-ci l'approuve et en suit l'exécution.

Ce plan porte sur les risques connus et sur la détection des risques simplement soupçonnés.

Il prévoit les modes de surveillance à mettre en œuvre et les études à effectuer pour apprécier la fréquence des effets indésirables et leurs circonstances de survenue, afin d'aboutir à améliorer l'information et les précautions à prendre. Il doit permettre de prendre plus tôt les mesures nécessaires, y compris éventuellement le retrait du produit.

Ces plans de gestion des risques sont à leur début (2006). Ils posent des problèmes techniques et juridiques encore débattus.

3.3. Organisation réglementaire

3.3.1. Système national de pharmacovigilance

La France s'est dotée d'une organisation dont les objectifs sont le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament, ainsi que la recherche en pharmacovigilance.

Le système national de pharmacovigilance comprend l'AFSSAPS, la Commission nationale de pharmacovigilance, les centres régionaux de pharmacovigilance, les membres des professions de santé (donc les médecins), les entreprises pharmaceutiques et les pharmacies à usage intérieur des établissements de fabrication.

La base du système repose sur trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) à compétence territoriale régionalisée, situés auprès d'un service de pharmacologie d'un centre hospitalier universitaire ou d'un centre anti-poisons. Ils ont des rôles de recueil, d'évaluation, de conseil et d'information, de formation et de recherche.

La qualité principale des CRPV est d'être une structure médicale de proximité. Ils sont donc capables d'imputer les observations et de jouer un rôle de consultant et de conseil dans leur région. Ce sont eux qui procèdent aux études et enquêtes nécessitées par la pathologie iatrogène médicamenteuse (voir chapitre 5.2.).

La coordination des CRPV est assurée par un comité technique qui les réunit et par l'AFSSAPS.

La commission nationale de pharmacovigilance (administration, centres, personnalités qualifiées) évalue les résultats des enquêtes et des études, et donne des avis sur les conséquences à en tirer.

L'AFSSAPS anime et coordonne le système national de pharmacovigilance. Les décisions qui intéressent les AMM sont prises par le directeur général de l'AFSSAPS.

Les intervenants du système national doivent respecter les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance fixées par l'arrêté ministériel du 28 avril 2005.

3.3.2. Déclaration obligatoire

Les médecins (et dans certaines conditions les autres professions de santé) ont l'obligation légale de déclarer les effets indésirables graves ou inattendus (voir chapitre 2.6.) qu'ils

constatent. Ceci quelle que soit la probabilité de responsabilité (l'imputabilité) qu'ils pensent devoir leur attribuer.

La déclaration est effectuée auprès du CRPV de rattachement.

On ne saurait trop insister sur l'importance de cette « notification spontanée » ; c'est le système d'alerte le plus efficace, celui qui permet d'identifier les nouveaux problèmes, malgré l'importance de la sous notification. Déclarer les effets indésirables dont on est le témoin est un acte citoyen, mais c'est aussi une précaution juridique utile en cas de problèmes ultérieurs. Dans les entreprises pharmaceutiques, la pharmacovigilance est sous la responsabilité d'un correspondant, médecin ou pharmacien. La déclaration obligatoire des effets indésirables dont la firme a connaissance, en France ou à l'étranger, est strictement encadrée. Des notifications immédiates et des rapports périodiques doivent être adressés à l'AFSSAPS.

3.3.3. Système européen

L'Agence européenne a compétence en matière de pharmacovigilance pour tous les médicaments qui bénéficient d'une AMM européenne (les décisions nationales ne sont que conservatoires dans l'attente d'une décision européenne). Pour les autres médicaments, elle procède à une information réciproque et recherche l'harmonisation des décisions.

Les autorités nationales (en France l'AFSSAPS) ont obligation de transmettre dans un délai donné toutes les observations d'effets indésirables dont elles ont connaissance ainsi que de tout projet de décision ou de décisions prises en urgence.

L'expertise repose sur les systèmes nationaux et les avis sont donnés par le comité des spécialités pharmaceutiques (CSP).

Les décisions, notamment celles concernant les AMM, sont prises par la Commission de Bruxelles, sur proposition de l'Agence Européenne des Médicaments.

3.3.4. Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'OMS dispose d'une banque de données située à Uppsala en Suède et d'une coordination dont l'intérêt est surtout d'impliquer des pays en dehors de l'Europe, des Etats-Unis et du Japon.

3.4. Conduites à tenir

Au niveau collectif, la décision est prise par les pouvoirs publics, la commission de Bruxelles de plus en plus (les décisions européennes s'imposent à tous les états membres de la communauté) ou les autorités nationales (AFSSAPS, ministère de la santé) :

- soit ne rien faire
- soit modifier l'information (RCP), les précautions d'emploi, les contre-indications ou les conditions réglementaires d'utilisation
- soit suspendre ou retirer l'AMM.

4. PHARMACODEPENDANCE

Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance est parallèle à celui de la pharmacovigilance. Il comprend l'AFSSAPS, la commission nationale des stupéfiants et

psychotropes, les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, les professionnels de santé et les entreprises pharmaceutiques.

A la base on retrouve un réseau de Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) à compétence régionale ou plurirégionale.

Ils ont pour mission le recueil des informations sur les cas de pharmacodépendance et d'abus, les éléments d'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus, l'expertise et le conseil auprès des établissements de santé, l'information et la formation des professions de santé, les études et les enquêtes, les recherches en matière de pharmacodépendance.

La déclaration des cas d'abus ou dépendance graves est obligatoire pour les médecins auprès du CEIP. Il en est de même pour les entreprises pharmaceutiques.

L'AFSSAPS centralise les informations provenant des CEIP, anime et coordonne leur fonctionnement. Un comité technique y rassemble les CEIP. Elle transmet toute information utile à l'Agence européenne des médicaments, à l'ONU et à l'OMS.

La Commission nationale des stupéfiants et psychotropes, siégeant à l'AFSSAPS, rassemble les administrations et les experts. Elle donne ses avis sur les mesures à prendre pour lutter contre les toxicomanies et les usages abusifs, le classement des substances vénéneuses, des stupéfiants et des psychotropes, les exonérations à ces classements. Sa compétence est élargie à toute substance psycho-active licite ou non.

D'une manière plus large, il existe au niveau gouvernemental une mission interministérielle de lutte contre les drogues et les toxicomanies (MILDT), ainsi qu'un observatoire français des drogues (OFDT).

Au niveau international, la réglementation et le classement des médicaments et des substances psycho-actives est de la compétence de la convention de Vienne et de l'organe international de contrôle des stupéfiants de l'ONU chargée de son application. L'OMS possède un observatoire des drogues.

A voir aussi :

Chapitre 2.6.

Effets nocifs

Chapitre 5.2.

Méthodes d'évaluation des médicaments

CHAPITRE 5.7.

PROTECTION SOCIALE ET MEDICAMENT ECONOMIE DU MEDICAMENT ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Le médicament n'est pas qu'un agent de santé ; c'est aussi un bien industriel. Il existe donc un marché du médicament au sens économique du terme.

Le médicament n'est pas qu'un agent de santé et une marchandise. C'est aussi un bien social.

La protection sociale assure, pour la majeure partie, l'accès au médicament et sa solvabilité. De ce fait, les deux aspects, économique et social, du médicament se trouvent intriqués.

Le médecin, quoi qu'il en est, est un agent social et un agent économique. Bon gré, mal gré, il subit les décisions prises et les dispositions en vigueur dans ces champs d'activité. Il ne peut donc les ignorer.

1. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1.1. industrie pharmaceutique mondiale

1.1.1. Entreprises

L'industrie pharmaceutique mondiale est en voie de concentration rapide pour des raisons principalement capitalistiques. Les fusions ont été nombreuses depuis cinq ans et ne sont certainement pas achevées (aucun laboratoire ne représente plus de 5 à 6 % du marché mondial). La hiérarchie des firmes change donc sans arrêt. En 2005, la première est l'américaine PFIZER (chiffre d'affaires 46 408 millions \$) suivie de GLAXO-SMITH-KLINE anglaise (33 522 M\$), SANOFI-AVANTIS (28 264 M\$) française, NOVARTIS suisse (27 298 M\$), JOHNSON & JOHNSON américaine (24 784 M\$), ASTRA-ZENECA anglo-suédoise (23 514 M\$), MERCK américaine (22 934 M\$), ROCHE suisse (18 954 M \$), etc.

1.1.2. Marchés

Le marché pharmaceutique mondial s'élève à 540,5 milliards de dollars en 2005 mais est très inégalement réparti. L'Europe (28 %), l'Amérique du Nord (49 %) et le Japon (11 %) représentent 88 % de la dépense pharmaceutique et 15 % de la population mondiale, tandis que l'Asie, l'Afrique et l'Océanie réunis, 8 % et l'Amérique latine, 4 % Le marché des USA est celui qui connaît la croissance la plus rapide et atteint presque la moitié du marché mondial ; on conçoit qu'il soit prioritaire pour les grandes firmes internationales.

La tendance est à une croissance soutenue du marché ; elle est de 7 % en 2005 par rapport à 2004.

Quels que puissent être les efforts de l'OMS, des OGN et de la coopération interétatique, les médicaments restent des produits hautement sophistiqués dont l'utilisation et la rentabilisation demandent un développement avancé.

1.2. Industrie pharmaceutique française

L'industrie pharmaceutique française est née de l'officine à la différence des principales industries pharmaceutiques étrangères issues de la chimie. De cette origine, elle tient une dispersion importante en un grand nombre de petites firmes et une structure capitaliste, initialement familiale, souvent fragile. L'heure de gloire de cette industrie a été l'après seconde guerre mondiale, période où ont coexisté les découvertes pharmacologiques, la solvabilisation de la demande par la Sécurité Sociale, la protection du marché national et le marché captif de la zone franc. Les choses ont changé avec l'ouverture des frontières dues au marché commun, puis avec la mondialisation. L'industrie pharmaceutique française ne constitue plus qu'une part minoritaire de l'industrie pharmaceutique en France.

1.2.1. Entreprises

L'industrie pharmaceutique française compte en 2004, plus de 300 entreprises juridiquement distinctes.

Elle est en voie de concentration (on dénombrait 1 000 entreprises dans les années 50 et 500 dans les années 70). Ce phénomène reste relativement limité par rapport à d'autres secteurs économiques. Beaucoup d'entreprises font partie d'un groupe purement pharmaceutique ou non.

La taille et la nature du capital des entreprises opérant en France sont très diverses. On distingue schématiquement des sociétés à capitaux majoritairement français dont la plus importante est une filiale de groupes non pharmaceutiques (TOTAL et l'OREAL) : SANOFI-AVANTIS, à côté de laboratoires patrimoniaux à capitaux familiaux de taille moyenne (SERVIER, PIERRE FABRE, IPSEN, GUERBET, etc.), des filiales françaises de sociétés étrangères (UK : SKB ; USA : MSD, BMS, PFIZER ; Suisse : NOVARTIS, ROCHE ; Allemagne : BOEHRINGER ; Belgique : SOLVAY, etc.).

Les entreprises pharmaceutiques opérant en France sont regroupées pour la très grande majorité dans un syndicat professionnel, Les Entreprises du Médicament (LEEM). Les chiffres présentés ici émanent pour la plupart de ses publications.

1.2.2. Production

La France est devenue en 1995 le premier pays producteur de médicaments (ce qui ne veut pas dire de principes actifs) d'Europe. En 2003, il existe environ 220 sites de production.

1.2.3. Emploi

Dans l'industrie pharmaceutique continue à augmenter d'environ 2 000 emplois chaque année malgré les inquiétudes nées des concentrations fusions. Les effectifs sont de 98 900 personnes environ en 2004 dont 34 % à la production, 13 % en recherche et développement, 33% au commercial et 20 % à l'administration. 57 % des salariés sont des femmes. La part des emplois qualifiés et des cadres est élevée.

A ces chiffres il faut ajouter environ 20 000 personnes pour les emplois externalisés, recherche et visite médicale, non juridiquement comptabilisés dans l'industrie pharmaceutique, 10 000 dans la fabrication de principes actifs et 125 000 dans la distribution.

1.2.4. Chiffre d'affaires

La France constitue en valeur le quatrième marché pharmaceutique mondial.

Le chiffre d'affaires en spécialités pharmaceutiques est de 38,1 milliards d'euros en 2004 dont 22,8 en France (18,4 en ville et 4,4 à l'hôpital) et 15,3 à l'exportation. Sa croissance n'est plus à deux chiffres depuis la fin des années 80, sauf exception. Le dernier chiffre connu est celui de 2004 par rapport à 2003, 6,4 %.

Les génériques représentent en 2004, 7 % du marché des médicaments remboursables, mais 13 % des unités et 57 % des unités des groupes génériques.

Les 5 premières entreprises représentent 28,6 % du marché et les 5 premiers groupes 37,9 %. La part de marché du premier groupe, SANOFI-AVANTIS, est de 15 %.

1.2.5. Rentabilité

La rentabilité après impôts est en France de l'ordre de 5,5 % du chiffre d'affaires, ce qui est honorable par rapport à d'autres branches industrielles, mais très inférieur à la rentabilité des grands groupes pharmaceutiques mondiaux à l'étranger (15 % aux Etats-Unis, 10 % au Japon), d'où l'importance de l'implantation hors de l'Hexagone.

1.2.6. Investissements

Les investissements ont progressé rapidement jusqu'en 1994 et stagnent depuis. Ils sont de l'ordre de 829 milliards de dollars hors recherche, celle-ci étant souvent délocalisée dans des sociétés *ad hoc*.

1.2.7. Recherche et développement

Le budget de recherche et développement est en 2004 d'environ 4 milliards d'euros et représente en moyenne 10,5 % du chiffre d'affaires réalisé en France (c'est le plus important derrière l'automobile) avec des variations importantes.

Le pourcentage du budget consacré à la R. et D. croît avec la taille de l'entreprise. Il est relativement plus élevé pour les grands groupes français et est comparable avec les grands groupes mondiaux (mais pas en valeur absolue...). Sa signification est diverse : le rapport R/D est de l'ordre de 1/4 au moins et il faudrait savoir ce que l'on y met (il y a dans le développement une part de marketing).

Le budget de R. et D. des grandes firmes internationales est de plusieurs milliards d'euros par an. On a souvent essayé de déterminer une « masse critique », mais cette notion est discutable. Les dépenses sont autofinancées à 99 %. Les effectifs de la recherche sont de plus de 20 000 personnes en 2002.

1.2.8. Promotion

Le budget de promotion représente en moyenne 12,3 % du chiffre d'affaires en 2003 avec de fortes variations selon les laboratoires et les époques (lancement de nouveaux produits). Le principal poste est la visite médicale, 9,2 %, tandis que la publicité ne représente que 1,7 %, le reste se répartissant entre les congrès, 1,1 % et les échantillons, 0,3 %.

1.2.9. Découvertes

Sur le long terme, la France occupe la 3^{ème} place dans la découverte de nouveaux médicaments. Mais cela n'est plus vrai pour la période récente. Surtout, si on considère la

diffusion des produits, internationalisation et mondialisation, le classement est beaucoup moins flatteur. On a longtemps découvert surtout des produits à usage hexagonal...

Le *turn-over* des spécialités pharmaceutiques peut paraître lent (37/3 620) mais beaucoup de spécialités ou de présentations sont soit confidentielles, soit limitées à des usages très particuliers : les 100 premiers produits font 42 % du marché en valeur et 37 % en unités.

1.2.10. Commerce extérieur

La France est le 3^{ème} exportateur mondial. En 2004 elle a exporté 15,3 milliards d'euros de médicaments, soit 40 % de son chiffre d'affaires, dont 68 % à destination de l'Union Européenne. Il s'agit là d'un renversement de tendance historique : en 1970 la zone franc représentait encore la moitié des exportations et jusqu'en 1986 l'Algérie était le premier pays acheteur.

Malgré l'accroissement des importations, la balance commerciale des médicaments est fortement positive (5,6 milliards d'euros en 2004) et reste un point fort du commerce extérieur français. Cependant, l'excédent est en diminution en raison en particulier des restructurations qui touchent l'industrie pharmaceutique. La situation est d'ailleurs moins favorable si on fait intervenir les produits chimiques à usage pharmaceutique et les échanges techniques, qui sont déficitaires.

2. PROTECTION SOCIALE ET MEDICAMENT

On regroupe sous le nom de protection sociale les systèmes qui permettent de protéger les citoyens contre certains aléas de l'existence ou de leur venir en aide : chômage, maternité, accidents du travail, maladie, vieillesse, handicap. Ces systèmes sont obligatoires et sont organisés par la loi. Ils peuvent être complétés par des assurances facultatives.

Le médicament est concerné essentiellement par le risque maladie et donc par la branche de la protection sociale qui le couvre, l'assurance maladie.

2.1. Assurance maladie

L'ensemble des dépenses engendrées par la maladie et, d'une manière plus large, par les troubles concernant la Santé, constitue les dépenses de Santé.

L'assurance maladie n'en couvre qu'une partie. Elle procède au remboursement de tout ou partie selon les cas des dépenses causées par le diagnostic et le traitement des maladies. On distingue l'assurance maladie obligatoire (AMO) et l'assurance maladie complémentaire (AMC).

2.1.1. Assurance maladie obligatoire

En France, l'assurance maladie obligatoire est unique et universelle. Les remboursements auxquels elle procède, constituent les dépenses d'assurance maladie.

Elle est organisée en régimes selon l'activité des bénéficiaires (auxquels s'ajoutent leurs ayant droits). Cette organisation garde les traces de ses origines (1945), lorsque seuls les salariés étaient concernés.

Chaque régime a sa caisse centrale et ses caisses régionales et/ou locales. Chaque caisse a son conseil d'administration, son président et son directeur et jouit d'une grande autonomie sous

la tutelle de l'Etat. Chaque régime a son contrôle médical qui comprend, notamment, des médecins inspecteurs de la Sécurité Sociale. Dans le détail, l'organisation est fort complexe ; l'ensemble est balkanisé. L'Alsace et la Moselle conservent leur régime propre issu des lois bismarckiennes.

Les principales caisses sont :

- le régime de droit commun des salariés ou régime général dont la caisse est la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS ou CNAM), les échelons régionaux, les CRAMA et les locaux, les 128 caisses primaires (CPAM). C'est de loin le régime le plus important, il couvre environ 85 % de la population
- le régime des travailleurs agricoles appelé Mutualité Sociale Agricole (MSA) représente environ 7 % de la population
- la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM) garantit les commerçants, les artisans, les membres des professions libérales, soit environ 5 % de la population.

Il existe pour des raisons historiques de nombreux autres régimes comme la SNCF, les ministres du culte, les mines, etc.

Les prestations sont en partie différentes d'un régime à l'autre.

Les caisses concluent avec l'Etat une Convention d'Objectifs et de Gestion (COG) tri-annuelle. Cette convention porte notamment sur les actions à mettre en œuvre en vue de la maîtrise des dépenses.

Pour les plus démunis, la Couverture Maladie Universelle (CMU) assure une affiliation au régime de base de la sécurité sociale et une couverture complémentaire gratuite. Elle intéresse environ 2 % de la population.

Les ressources de la Sécurité Sociale proviennent pour 59 % des cotisations salariales et patronales assises sur l'activité et pour le reste de l'état, notamment au travers de la Cotisation Sociale Généralisée (CSG), le remboursement de la dette sociale (RDS) et différentes taxes.

2.1.2. Assurance maladie complémentaire

L'assurance maladie obligatoire ne couvre pas toutes les dépenses de Santé. Il est donc possible, mais facultatif, à chacun de souscrire une assurance complémentaire s'il le désire et s'il en a les moyens (la couverture maladie universelle (CMU) organise la prise en charge par la collectivité, de l'assurance complémentaire des personnes démunies). Ce domaine est donc ouvert à la concurrence. Les complémentaires couvrent 84 % des ménages.

Les organismes d'assurance maladie complémentaire sont de deux sortes :

- les mutuelles : elles sont organisées autour d'une profession ou d'une activité (exemple : Mutuelle Générale de l'Education Nationale, MGEN, la plus importante) ; l'adhésion est donc soumise à condition. Chaque adhérent est égal et dispose d'un droit de vote en tant que propriétaire. Les mutuelles sont à but non lucratif
- les assurances : ce sont des sociétés privées à but lucratif. Certaines s'appellent mutuelles sans l'être, ce qui ne simplifie rien. Elles offrent des contrats d'assurance dont le contenu peut-être très variable.

En général, ces organismes complètent (d'où leur nom) les prestations de l'assurance maladie obligatoire lorsque celles-ci n'atteignent pas l'intégralité des dépenses. Mais, ce complément peut n'être que partiel. Inversement, elles ne remboursent pas les dépenses non couvertes par l'assurance obligatoire, mais cette pratique n'a rien d'obligatoire ; certaines complémentaires envisagent de le faire dans certains cas et ceci pourrait s'étendre vu son intérêt concurrentiel.

2.2. Médicaments remboursables

L'assurance maladie obligatoire ne prend pas en compte tous les médicaments, mais certains seulement. Ceux-ci sont qualifiés de « remboursables », les autres de « non remboursables ».

2.2.1. Catégories de dépenses

L'ensemble des achats de médicaments remboursables par les malades, constitue les dépenses remboursables.

Les acheteurs de médicaments remboursables doivent en demander, s'ils le désirent, le remboursement à la caisse d'assurance maladie dont ils dépendent. Tous ne le font pas ou ne le font pas toujours.

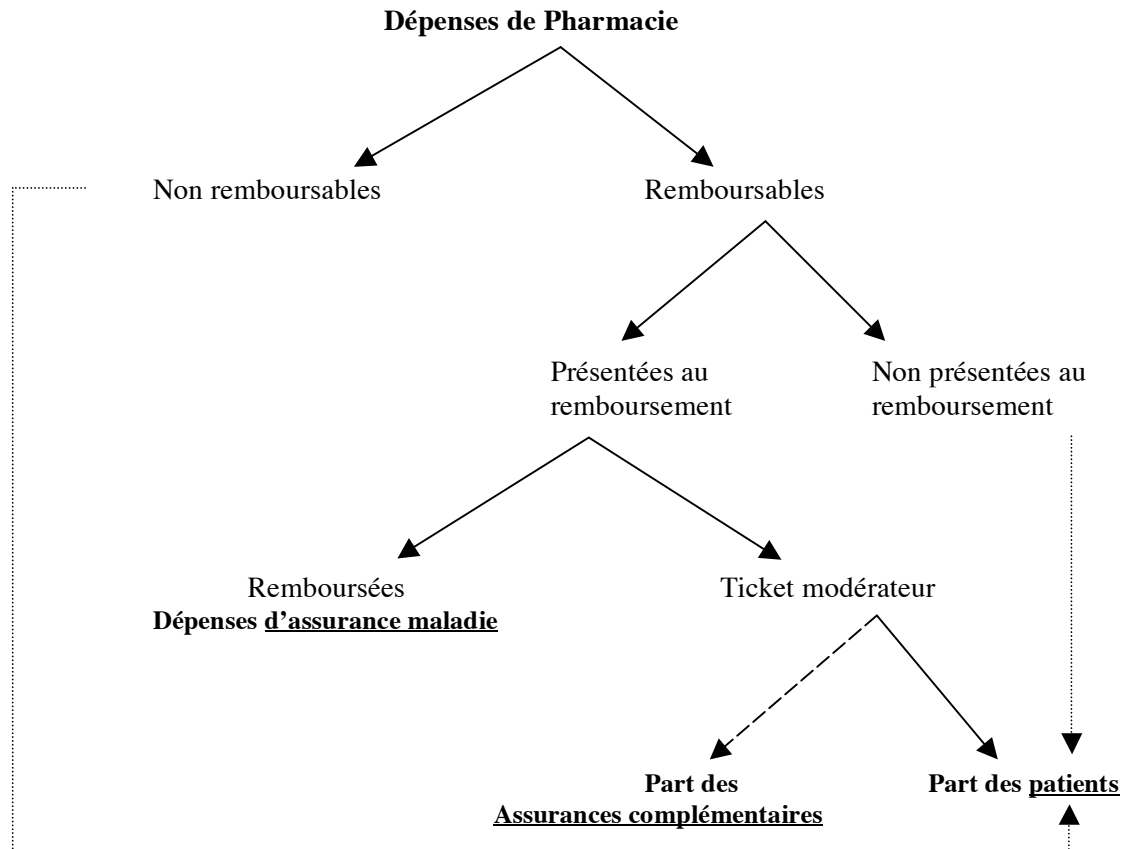


figure 5.7.-1 : décomposition des dépenses de pharmacie en France.

On distingue donc les médicaments et les « dépenses présentées au remboursement », des médicaments remboursables non présentés.

Les caisses ne remboursent pas l'intégralité des achats de médicaments remboursables, mais en règle générale seulement une partie. Ceci se fait selon un taux qui dépend du médicament en cause (taux de remboursement). La différence entre 100 % et le taux de remboursement constitue le « ticket modérateur ». L'ensemble des remboursements constitue les « dépenses remboursées » (de médicaments), qui entrent dans les dépenses d'assurance maladie.

Le ticket modérateur est à la charge des patients. Les assurances complémentaires prennent en charge une part variable du ticket modérateur, ce qui fait que les « dépenses des ménages » en médicaments sont inférieures à celui-ci.

Le ticket modérateur est supprimé pour les malades reconnus atteints de certaines pathologies figurant sur une liste (cancer, diabète, etc.) : les affections de longue durée (ALD). L'exonération n'est valable que pour les médicaments destinés à leur traitement. Le ticket modérateur persiste pour ceux prescrits pour d'autres affections. Pour les différencier le prescripteur doit utiliser un ordonnancier bizona (l'ordonnance comprend une partie haute pour les médicaments exonérés du ticket modérateur en raison de l'ALD et une partie basse pour les autres).

2.2.2. Admission au remboursement

2.2.2.1. Liste des médicaments admis au remboursement

Pour être pris en charge par l'assurance maladie, une spécialité pharmaceutique doit être inscrite sur la « liste des médicaments admis au remboursement ». L'inscription est valable cinq ans et peut être renouvelée.

L'inscription résulte d'un arrêté des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale après avis de la Haute Autorité de Santé (en pratique de la « commission de la transparence » qui en fait partie) (voir chapitre 5.1.). Elle précise les indications qui donnent lieu à remboursement (*a contrario*, le médicament n'est pas remboursé s'il est utilisé dans une autre indication, même mentionnée à l'AMM).

L'inscription est effectuée à la demande du fabricant. Elle ne peut pas lui être imposée.

Attention : les inscriptions se font indication par indication. Une spécialité pharmaceutique peut avoir des indications remboursables et des indications non remboursables. Si la prescription concerne ces dernières, le médecin doit le spécifier en portant sur l'ordonnance la mention « NR ». Par extension logique, il en est le même s'il prescrit hors indications de l'AMM.

2.2.2.2. Commission de la transparence

La commission de la transparence est la dénomination habituelle pour la commission d'évaluation des médicaments de la Haute Autorité de Santé (voir chapitre 5.1.). Elle est présidée par un membre du collège de celle-ci.

Elle est constituée de membres de l'administration et d'experts.

Elle a pour mission d'évaluer pour les médicaments dont le remboursement est demandé par le fabricant, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Cette évaluation initiale, effectuée sur un dossier fait d'essais cliniques dont on a vu l'intérêt et les limites, est forcément théorique et constitue une prévision de ce que le nouveau médicament est susceptible d'apporter en thérapeutique. Le qualificatif « attendu » serait donc plus exact que le qualificatif de « rendu » mais les textes officiels conservent cette appellation trompeuse. Ils pourraient être modifiés.

2.2.2.3. Service Médical Rendu (SMR)

L'appréciation du Service Médical Rendu est faite indication par indication. Elle prend en compte cinq critères :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament

Ce critère prend en compte l'efficacité et la tolérance constatées lors des essais cliniques (voir chapitre 5.2.), donc le rapport bénéfices/risques

- la place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles
Ce critère implique la définition des stratégies thérapeutiques par pathologie et suivant les situations cliniques ; c'est poser le problème des référentiels (voir chapitres 5.8. et 5.9.)
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- l'intérêt pour la santé publique.

Le SMR est noté sur une échelle à 4 niveaux :

- important
- modéré
- faible
- insuffisant.

Commentaires : le caractère subjectif des critères et de la cotation est évident. Certains, comme la gravité, peuvent être qualifiés sans trop de difficultés, mais pour la plupart il s'agit d'appréciations et non de mesures. Le problème est encore plus difficile, sinon impossible, lorsqu'il s'agit de combiner entre eux des critères hétérogènes pour aboutir à une cotation sur une échelle discrète. L'exercice est en fait hautement intuitif ; il relève plus du consensus d'experts que de la science. Cela n'a rien d'étonnant en médecine et est compatible avec la pratique médicale. L'ennui est que ces estimations aient reçu une signification sociale et économique.

2.2.2.4. Intérêt et impact pour la santé publique

Alors que les quatre premiers critères du SMR peuvent être considérés comme relevant d'une approche thérapeutique individuelle, le cinquième constitue une approche populationnelle. De plus, c'est lui-même une notion complexe.

On distingue l'intérêt de santé publique et l'impact en santé publique. Ces notions sont souvent confondues, d'autant que leur acronyme est identique (ISP !).

L'intérêt de santé publique (attendu) est l'un des critères du SMR. C'est l'importance du service qu'un médicament rend à la population française, l'amélioration, directe ou indirecte, qu'il apporte à son état de santé. C'est une notion qualitative plus que quantitative. Il fait l'objet d'une cotation en :

- intérêt de santé publique important
- intérêt de santé publique modéré
- absence d'intérêt
- risque d'impact négatif pour la santé publique.

L'intérêt de santé publique attendu (ISPA) prend en compte :

- la gravité de la maladie traitée, sa morbidité et sa mortalité dans la population ainsi que l'impact du médicament sur ces critères
- la capacité du médicament à apporter une réponse à un besoin thérapeutique non couvert
- l'existence de critères fiables de repérage des patients qui bénéficieront du traitement et la possibilité de les mettre en œuvre
- l'adéquation de l'organisation des soins avec la mise en œuvre du traitement
- l'influence du médicament sur l'organisation des soins (exemple : les antibiotiques ont supprimé la chirurgie gastrique pour ulcère)
- la possibilité et la facilité d'accès du patient au produit.

L'impact en santé publique est au contraire une notion plus quantitative que qualitative. Il tient compte en premier de l'importance de la population concernée et des répercussions que le traitement d'un individu peut avoir sur la collectivité.

Il peut donc exister des médicaments qui ont un intérêt de santé publique important et un impact en santé publique faible (par exemple, une substance guérissant une affection grave mais exceptionnelle) et inversement des médicaments qui ont un intérêt de santé publique faible et un impact important en santé publique (par exemple, une substance guérissant une affection tout à fait bénigne et non invalidante mais très répandue).

Commentaire : on est en droit d'estimer qu'il n'est pas très facile d'intégrer ces notions dans un indice aussi complexe que le SMR.

2.2.2.5. Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Lors de l'inscription d'un nouveau médicament, la commission de la transparence considère, indication par indication, l'appartenance de la spécialité à une classe pharmacothérapeutique. Elle recherche l'existence ou non d'une « amélioration du service médical rendu » (ASMR) par rapport aux médicaments comparables existants dans cette classe.

L'ASMR est qualifiée de I (majeure), II (importante), III (modeste), IV (mineure), ou V (absence).

Elle est de nature très diverse (efficacité, tolérance, mais aussi commodité d'emploi, amélioration de l'observance).

La difficulté de l'exercice provient de la comparaison d'un service médical rendu à des services médicaux connus : la comparaison ne porte pas sur les mêmes choses. Il n'a donc de sens qu'au moment de l'apparition du nouveau médicament ; ensuite, c'est déterminer la place respective de services rendus, ce qui est une autre affaire.

Une autre difficulté est celle du comparateur. C'est facile si on dispose d'essais comparatifs directs entre le nouveau produit et un produit de référence pertinent. Cela devient délicat et parfois discutable, en leur absence.

Commentaire : les mêmes commentaires que pour le SMR peuvent être faits !

2.2.2.6. Critères d'inscription sur la liste des médicaments remboursables

L'inscription au remboursement est la règle. La réglementation ne définit pas de critères positifs, mais uniquement des critères négatifs de refus.

L'inscription doit être refusée si le service médical rendu est insuffisant par rapport à d'autres médicaments ou thérapies existants.

Elle doit être refusée ou supprimée :

- s'il est fait mention d'une utilisation non thérapeutique
- s'il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu ou d'économie par rapport aux médicaments existants
- si le médicament est susceptible de provoquer une hausse de consommation ou des dépenses injustifiées
- s'il est présenté sous des formes ou des dosages non justifiés
- s'il est faite une publicité directe auprès du public
- si les prix demandés par le fabricant ne sont pas justifiés.

En bref et en pratique, on retiendra :

- que si le nouveau médicament présente une ASMR par rapport à l'existant, il doit être inscrit (restera à fixer son prix, ce qui est une autre chose)
- que s'il ne présente pas d'ASMR, il ne peut être inscrit que s'il est économique
- que si son SMR est inférieur à l'existant, il ne peut pas être inscrit
- que sont exclues du remboursement, des classes pharmacothérapeutiques dont l'intérêt thérapeutique est faible.

2.2.2.7. Taux de remboursement

L'inscription est assortie d'un taux de remboursement :

- le taux commun est de 65 % du prix public, la vignette est blanche
- le taux est porté à 100 % pour un nombre réduit de médicaments irremplaçables et particulièrement coûteux (essentiellement les anticancéreux)
- le taux est réduit à 35 % pour les médicaments prescrits « dans des troubles ou affections sans caractère habituel de gravité » et pour les médicaments dont le Service Médical Rendu n'est pas considéré comme « majeur ou important », la vignette est bleue
- le taux est réduit à 15 % pour certaines classes thérapeutiques comme les toniques veineux, dont le Service Médical Rendu est considéré comme insuffisant. Il ne pourrait pas bénéficier des exonérations de ticket modérateur (ALD, CMU). La vignette est orange. Ce taux entré en vigueur le 1^{er} février 2006, est provisoire et devrait être supprimé en février 2008.

Pour les médicaments nouveaux, l'appréciation du SMR entraîne directement le taux de remboursement.

| | |
|-----------------|------------------|
| SMR majeur | 100 % |
| SMR important | 65 % |
| SMR modéré | 35 % |
| SMR insuffisant | non remboursable |

Commentaire : cette liaison directe entre une évaluation sanitaire et une conséquence sociale est capitale. C'est dire que la dimension sociale est absente des décisions sociales ! L'introduction du critère de Santé Publique dans le SMR corrige en partie cela, mais la Santé Publique est encore un critère réducteur différent des conséquences sociales de la prise en charge collective d'une thérapeutique.

2.2.2.8. médicaments d'exception

Les médicaments d'exception sont des spécialités particulièrement coûteuses et d'indications précises.

Leur prescription est obligatoirement faite sur une ordonnance spéciale. Le médecin y atteste que sa prescription est conforme à la « fiche d'information thérapeutique » de la spécialité. Cette procédure permet l'information du contrôle médical des caisses d'assurance maladie.

Les « fiches d'information thérapeutique » sont établies par la commission de la transparence et soumises à l'avis du haut comité médical de la sécurité sociale. Elles portent sur les indications, la posologie, la durée de traitement, les précautions à prendre, etc.). Les spécialités ont une vignette à liseré vert.

Remarque : cette réglementation relève de l'assurance maladie. Le médecin peut toujours prescrire ces spécialités dans les conditions habituelles (compte tenu du classement éventuel), mais, dans ce cas, le malade ne

pourra pas être remboursé. L'inscription sur la liste des médicaments d'exception est indépendante du classement du médicament.

3. MARCHES ET PRIX DES MEDICAMENTS

3.1. Formation du prix

Le fabricant vend son médicament à un grossiste-répartiteur ou directement à un pharmacien à un prix hors taxes (prix fabricant hors taxes, PFHT). L'ensemble de ces ventes constitue le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique.

Les canaux de distribution en France (voir chapitre 5.3.) sont constitués par les grossistes répartiteurs pour 66 %, les hôpitaux pour 19 % et les ventes directes aux pharmacies pour 15 %.

Le prix de vente au public résulte de l'addition au PFHT des marges des intermédiaires et des taxes (TVA de 2,1 %). Les rémunérations des intermédiaires (grossistes, pharmaciens) sont étroitement encadrées par arrêté, y compris les contrats commerciaux (remises, marges arrières), dits « contrats de coopération commerciale », que peuvent conclure fabricants, grossistes et pharmaciens. Elles se décomposent en marge dégressive et remises.

Pour les médicaments remboursables hors génériques, la marge de la répartition est égale à 10,3 % du PFHT jusqu'à 22,90 €, 6 % entre 22,90 et 150 € et 2 % au-delà duquel s'ajoute un forfait par boîte de 0,53 €. Les remises accordées aux pharmaciens sont plafonnées à 2,5 % du prix de vente aux pharmaciens pour les médicaments remboursables non génériques et les génériques sous TFR (cf. 5.2.6.1. F) et à 10,74 % du PFHT pour les génériques banaux.

Ces marges sont évidemment capitales pour les pharmaciens qui peuvent créer des groupements d'achat et faire jouer la concurrence (notamment pour les génériques).

L'ensemble des achats de médicaments par le public constitue les dépenses de médicament qui entrent dans les dépenses de santé des comptes de la nation.

Pour les médicaments remboursables vendus en officine, 65,7 % du prix public TTC vont à l'industrie, 24,9 % aux pharmacies, 3,1 % aux grossistes répartiteurs et 6,3 % à l'Etat. Le PFHT représente environ 66 % du prix public TTC.

Les prix des médicaments sont stables en euro constant, tout au moins si on considère l'indice INSEE composé pour environ 85 % de médicaments remboursables à prix administrés. Cet indice est de 99,8 pour 2004 par rapport à 1990, alors qu'il est de 112,9 pour les prix publics des produits de santé et de 128,1 pour le coût de la vie. L'indice pour les médicaments remboursables est de 92,7 et de 183,3 pour les non remboursables. Au cours des quinze dernières années, l'indice des prix des médicaments remboursables a légèrement baissé ; ceci résulte d'un double mouvement contraire : les prix élevés des médicaments entrant sur le marché (effet structure) et les baisses, autoritaires, volontaires ou dues à la concurrence, des médicaments anciens. Mais, les dépenses résultent des prix et des quantités, les ventes ayant tendance à se porter sur les médicaments récents.

3.2. Marché hospitalier

Le marché hospitalier représente 19,3 % du chiffre d'affaires en France de l'industrie pharmaceutique.

3.2.1. Conditions d'entrée

Les hôpitaux ne peuvent acheter et utiliser (sauf dérogation) que les médicaments inscrits par arrêté conjoint des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale, sur la liste des médicaments admis aux collectivités.

Le Comité des Médicaments (COMEDIM, voir chapitre 5.1.), restreint les achats à une liste adaptée à chaque établissement.

3.2.2. Prix

Les prix sont librement fixés par le fabricant. L'hôpital peut cependant négocier, ce qui fait que les prix réels sont inférieurs aux prix catalogue. Les gros établissements obtiennent en général de meilleures conditions que les petits. Les hôpitaux peuvent aussi grouper leurs achats, une centrale nationale d'achat des CHU est en gestation (2006).

La concurrence par appel d'offres peut être mise en oeuvre s'il y a plusieurs fournisseurs possibles (génériques) ou si les prescripteurs s'entendent au sein du Comité des médicaments (COMEDIM) pour définir des équivalents thérapeutiques.

Quelques médicaments innovants et particulièrement coûteux, ainsi que les médicaments faisant l'objet de rétrocession, ont leurs prix réglementés.

Cette distinction résulte de la constatation que les prix hospitaliers sont stables hors introduction de nouvelles molécules innovantes en position de monopole thérapeutique. C'est cet effet structure qui explique la croissance des dépenses hospitalières de médicaments.

3.2.3. Financement

Les dépenses pharmaceutiques sont en règle comprises dans le budget global (elles en représentent environ 15%).

L'assurance maladie obligatoire rembourse les médicaments à l'hôpital. Le taux de remboursement de droit commun est de 70 % de la part prise en charge par l'assurance maladie (ce qui n'est pas pris en charge est imputé à l'assurance complémentaire ou au patient). Il est porté à 100 % lorsque l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) et l'établissement hospitalier ont conclu un accord de bon usage. Par bon usage, il est entendu la mise en place d'une prescription et d'une dispensation nominatives ainsi que de la traçabilité des médicaments. En cas de mauvaise exécution de ce plan, l'établissement peut être pénalisé et le taux ramené à un niveau compris entre 100 et 70 %. En aucun cas, la différence éventuelle entre 100 et 70 % ne peut être facturée au patient.

3.3. Marchés de ville

En ville, les dépenses de médicaments sont prises en charge pour 61 % par la sécurité sociale, 19 % par les complémentaires et 20 % par les ménages (3 % pour le ticket modérateur, 11 % pour les non remboursables et 6 % pour les non présentés au remboursement).

3.3.1. Marché non remboursable

Le marché non remboursable est constitué par les achats spontanés de médicaments en vente libre qu'ils soient non remboursables ou remboursables et non prescrits. C'est en théorie un marché banal mais en fait bridé pour des raisons de Santé Publique par les limites apportées à la publicité (voir chapitre 5.9.) et à la concurrence des points de vente. Il représente 8,8 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique. Il est soumis à une TVA réduite de 5,5 %.

3.3.1.1. Conditions d'entrée

Une spécialité pharmaceutique peut être commercialisée dès qu'elle a obtenu l'AMM.

3.3.1.2. Prix

Les prix sont libres à tous les niveaux. Le fabricant fixe son prix, les grossistes déterminent leur marge et consentent éventuellement des remises pour quantités, les pharmaciens enfin fixent leur marge. Le prix public est donc différent d'une officine à l'autre. Ils doivent être affichés ou tenus à la disposition des clients qui peuvent théoriquement faire jouer la concurrence et même marchander !

La concurrence entre les officines est cependant rendue impossible en pratique par le code de déontologie qui considère que la publicité sur les prix pratiqués, les prix d'appel, les promotions et autres pratiques commerciales sont contraires à l'éthique de la profession.

3.3.1.3. Financement

Le marché non remboursable représente 8 % du marché français (5,9 % du chiffre d'affaires France de l'industrie pharmaceutique). Il est entièrement financé par les ménages.

3.3.2. Marché remboursable

Les médicaments remboursables représentent en 2004, 74,4 % du chiffre d'affaires en France de l'industrie pharmaceutique.

3.3.2.1. Conditions d'entrée

En plus de l'AMM, une spécialité pharmaceutique ne peut être commercialisée et remboursée par l'assurance maladie que lorsqu'elle est inscrite sur la liste des médicaments remboursables, inscription qui mentionne son prix de vente au public.

3.3.2.2. Prix

Les prix sont administrés. Le PFHT est fixé par l'administration. La marge des grossistes est de 10,74 % pour la partie du PFHT comprise entre 0 et 150 F et de 6 % au-delà. Les remises qu'ils consentent éventuellement aux pharmaciens, sont plafonnées à 2,5 % et à 10,4 % pour les génériques.

La marge des pharmaciens est également fixée par la réglementation. Le prix de vente au public est donc identique quelle que soit l'officine. Les pharmaciens sont rémunérés par un forfait à la boîte de 3,5 F assorti d'une marge à deux tranches, 26,1 % pour la partie du PFHT comprise entre 0 et 150 F, 10% au delà. De surcroît, pour certains médicaments « à délivrance particulière » (cf. annexe 44-1), un forfait additionnel de 2 F est perçu.

Pour encourager la pratique de la substitution, la marge d'un générique est égale en valeur absolue à celle de son princeps, normalement plus cher. Le prix public, y compris le forfait, est porté sur la « vignette » détachable qui doit être jointe à la demande de remboursement (elle est blanche pour 100 % et 65 %, bleue pour 35 %, orange pour 15 %).

Les prix public sont des prix maximum. Le pharmacien est théoriquement libre de vendre moins cher (!), mais il ne peut pas en faire publicité, et le patient de marchander (!!); le remboursement est effectué sur le prix réellement facturé.

3.3.2.3. Fixation des prix

La règle est que pour être remboursable une spécialité doit présenter une ASMR, ou, à défaut, entraîner une économie dans le coût du traitement (cf. 2.3.2.5.). Son prix ne peut donc être supérieur à celui des produits de comparaison, que s'il existe une ASMR.

Ce prix est négocié entre le fabricant et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS, voir chapitre 5.1.) en fonction de l'ASMR, du prix des médicaments comparables, des volumes prévisibles de vente et des conditions d'utilisation.

Le prix de vente au public est fixé par convention entre le CEPS et le fabricant. Il peut être assorti de conditions (volumes plafonds, posologies et durée de traitement moyennes, respect des indications de l'AMM) et de clauses de révision en cas de non respect, qui en soulignent le caractère d'accord commercial.

En l'absence d'accord, le CEPS peut décider et le fabricant a la ressource de faire appel au ministre qui fixe le prix par arrêté. L'exploitant peut toujours refuser de mettre le médicament sur le marché ou le faire en renonçant au remboursement (le prix est alors libre), ce qui lui donne un argument dans la négociation, d'autant plus que le produit est important en thérapeutique.

Pour accélérer la mise sur le marché des spécialités innovantes, l'accord-cadre (cf. 4.2.4.) 2003 prévoit que le fabricant pourra procéder à un dépôt de prix pour les spécialités ayant une ASMR I ou II (et III sous conditions). Le CEPS peut s'opposer à ce prix et en revenir au cas général.

3.3.2.4. Réinscription

Au bout de sa période d'inscription (cinq ans), un médicament peut être réinscrit après un nouvel avis de la commission de la transparence. Celle-ci dans son appréciation du service médical, qui devient alors effectivement rendu, doit tenir compte des nouvelles données disponibles sur le produit dans les conditions habituelles d'utilisation.

C'est à ce moment-là qu'il est possible d'évaluer le SMR réel (et non plus théorique). Il faut cependant noter que cette approche n'était pas usuelle faute de méthodologies et de données pertinentes. Cette manière de faire se développera dans les années à venir avec la pratique des études post-AMM.

Le prix, et les conditions de validité qui l'accompagnent, sont alors revus par le comité économique.

3.3.2.5. Financement

Le taux moyen de remboursement par l'assurance maladie obligatoire est de 75,4 %. Le reste est remboursé par les assurances complémentaires ou à la charge des ménages.

4. CONSOMMATION PHARMACEUTIQUE

Il existe en France en 2004 environ 4 800 spécialités sous 8 790 présentations. Après avoir considérablement diminué, ce chiffre est à nouveau croissant en raison de l'apparition des génériques.

La part de la consommation de soins et de biens médicaux dans le produit intérieur brut (PIB) augmente fortement depuis au moins 30 ans. Il s'agit d'un phénomène caractéristique des sociétés développées. Chez elles, les besoins élémentaires (nourriture, logement, habillement)

étant en principe satisfaits, la part des dépenses de santé et de loisirs dans les budgets des ménages augmentent. Les chiffres suivants donnent une idée de l'importance prises par les seuls médicaments.

| Consommation en 2003 en euro par personne et par jour en France | |
|--|--------|
| Logement | 9,57 € |
| Alimentation | 5,73 € |
| Loisirs | 3,59 € |
| Habillement | 1,79 € |
| Médicament | 1,50 € |
| Alcool et tabac | 1,50 € |

Les soins de ville s'élèvent à 51,18 milliards dont 14,84 pour les honoraires et 29,41 % pour les prescriptions. Les secondes augmentent plus vite (5 %) que les premiers (0,8 %).

Les médicaments représentent en 2003, 21,1 % de la consommation de soins et bien médicaux (contre 44,4 % pour l'hôpital et 18,1 % pour les médecins et dentistes), soit 30 378 millions d'euros. Elle est en croissance régulière de 6 à 7 % par an : elle était de 18,8 % en 1997.

Cette tendance à l'augmentation de la consommation pharmaceutique s'explique par des facteurs multiples : le progrès médical et thérapeutique, l'élévation du niveau de vie, la protection sociale, le vieillissement de la population, l'augmentation de l'offre (démographie médicale, promotion des laboratoires).

Les prix ne sont pas les seuls responsables de cette évolution. Les quantités (ou de manière incorrecte pour un économiste, les volumes) ont considérablement augmentés au fil des ans, ce qui peut être mesuré en nombre d'unités de conditionnement (ce qui n'est pas forcément exact, la taille des conditionnements ayant pu changer).

Bien que les comparaisons internationales soient difficiles, il est admis que les français sont parmi les plus forts (sinon les plus forts) consommateurs de médicaments au Monde. Il s'agit là d'un phénomène de société où le médicament, objet mythifié et parfois réprouvé, est l'objet d'un investissement qui dépasse la seule objectivité sanitaire. La culture nationale joue également un rôle dans les classes thérapeutiques consommées : il y a des consommations franco-françaises (veinotoniques, vasodilatateurs cérébraux), des points forts (psychotropes !) et des points faibles (analgésiques, anti-asthmatiques, etc.).

L'ordonnance française comporte en moyenne entre 3 et 3,5 médicaments (ce qui n'est pas sans poser des problèmes d'interactions).

Les plus grands consommateurs sont les personnes âgées. Un médicament est souvent prescrit par symptôme, ce qui peut avec le vieillissement, faire beaucoup (parfois sabrer dans la pharmacie est la meilleure mesure pour améliorer l'état du patient : il faut hiérarchiser les priorités !). Heureusement (?), tout ce qui est prescrit n'est pas acheté et tout ce qui est acheté n'est pas consommé ! Mais c'est chez les personnes âgées que l'on trouve les gens les plus scrupuleux ... et les plus distraits.

Les jeunes enfants consomment également plus que la moyenne. Ce sont les adultes jeunes qui sont les plus faibles consommateurs, mais les femmes (en période d'activité génitale) consomment plus que les hommes.

Les dépenses d'assurance maladie s'élèvent en 2005 à 110,8 milliards d'euros. Elles sont en progression de 4,3 % par rapport à 2004, alors que l'ONDAM prévoyait 3,2 %.

En 2003, la Sécurité Sociale a pris en charge 71,3 % des dépenses pharmaceutiques et les complémentaires (mutuelles, assurances, organismes sociaux) 19,7 %. La part des ménages représente 9 % des dépenses se décomposant en 1 % pour les médicaments remboursables non prescrits, 6,8 % pour les médicaments non remboursables (une fraction nettement inférieure à celles des autres pays comparables) et 1,2 % de ticket modérateur résiduel (personnes dépourvues d'assurance complémentaire et non exonérées).

Les dépenses pharmaceutiques représentent 14,3% des dépenses remboursées de l'assurance maladie en 1998. Le taux moyen de remboursement est de 75,4 %, en hausse régulière étant donné l'augmentation du nombre de patients en affection de longue durée (14 % de la population). 57 % des prescriptions sont exonérées du ticket modérateur.

Les économies dues aux mesures de maîtrise médicalisée des dépenses sont estimées en 2004 à 815 millions d'euro, alors que 998 étaient prévus.

5. SYSTEMES DE REGULATION DE LA CONSOMMATION PHARMACEUTIQUE

5.1. Principes généraux

5.1.1. Dépenses de santé et dépenses d'assurance maladie

L'accroissement des dépenses de santé est un phénomène de société commun à l'ensemble du monde développé. Il est dû à des causes multiples, notamment la hausse du niveau de vie, le vieillissement de la population et le progrès technique. C'est une tendance lourde qui n'est sans doute pas prête de s'arrêter.

Cet accroissement a entraîné celui des dépenses d'assurance maladie, selon des modalités dépendant des systèmes de protection sociale propre à chaque pays. Ceci a provoqué, après la fin de la croissance continue des « trente glorieuses », une crise de l'assurance maladie qui perdure.

Il est illusoire de penser que l'on pourra modérer ou réguler les dépenses de santé. Le seul moyen d'y parvenir serait de créer la pénurie de biens de santé et de soins avec toutes les conséquences que crée toute situation de pénurie.

Par contre il est possible de réguler ou de modérer les dépenses d'assurance maladie et plus exactement d'assurance maladie obligatoire. C'est l'objectif des autorités des pays développés avec des approches différentes selon la nature de leurs systèmes sociaux. Les questions qui se posent alors sont :

- quel périmètre de prise en charge ?
- fait-on appel à la solidarité ou à l'assurance ?
- se fie-t-on à la concurrence ou non ?

5.1.2. Position du problème

Le marché pharmaceutique (ou, de manière plus large, le marché de la santé) met en relation des patients qui ont des besoins de Santé et des fournisseurs de médicaments (de biens de santé). Classiquement, ils procèdent à un échange économique, argent contre biens, régulé par les prix. Il s'établit sur un marché un prix d'équilibre, ce qui veut dire que seule une fraction,

plus ou moins importante, de la population peut acquérir ces biens (pensez caviar et pommes de terre).

Mais, les biens de santé ne sont pas des objets économiques comme les autres et le médicament n'est pas une marchandise comme les autres. Ceci entraîne l'intervention de la collectivité dans la mesure où elle estime que toute personne doit pouvoir accéder aux biens de Santé dont elle a besoin. Cette intervention porte le nom d'assurance maladie ; celle-ci solvabilise à la charge de la collectivité la demande de médicaments en organisant la solidarité entre les citoyens.

Remarques :

- la notion de « besoins de Santé » pose problème car elle est floue : qu'est-ce que la Santé ? Elle est variable dans le temps, dans l'espace et *in fine* avec chaque individu, d'où la difficulté de définir les biens de Santé dont chacun doit pouvoir disposer
- la spécificité des biens de Santé ne va pas de soi, contrairement à ce que l'on pourrait penser (ultralibéralisme)
- les systèmes économiques et sociaux varient avec les pays, leur degré de développement et les paradigmes sur lesquels la société est organisée. Au sein même de l'Union Européenne, les positions diffèrent selon les pays. La théorie libérale (mais non ultralibérale) domine, en particulier au niveau de la Commission Européenne ; la France, au contraire, est l'un des pays qui met le plus l'accent sur la solidarité.

5.1.3. Marché ou faux marché ?

Le marché du médicament n'est pas un vrai marché au sens économique du terme mais plutôt un pseudo marché.

En effet, celui qui a l'initiative de la dépense (le prescripteur) n'est pas celui qui consomme (le malade) ni celui qui paye (la sécurité sociale) ; celui qui consomme n'est ni celui qui prescrit, ni celui qui paye ; enfin, celui qui paye, n'a pas l'initiative de la dépense et ne consomme pas.

Il est facile de voir qu'un tel système n'a aucune tendance à l'équilibre spontané. Les dépenses ne peuvent que croître, indépendamment des besoins réels que l'on est d'ailleurs bien incapables de mesurer, d'autant que les fournisseurs de biens de santé ne peuvent que pousser à la consommation.

La croissance d'un tel marché n'est soutenable que si l'on est en mesure de mobiliser des ressources de plus en plus importantes. En termes clairs, si on est capable d'augmenter à dure concurrence, les cotisations sociales. Pendant les trente glorieuses, l'expansion économique et l'inflation l'ont fait mécaniquement. Depuis le milieu des années 70, il n'en est plus ainsi : le « trou de la sécu » est apparu et réapparu après chaque tentative de comblement. La solution d'augmenter les cotisations ou de créer des prélèvements supplémentaires comme la CSG connaît vite ses limites. Il ne reste plus qu'à contraindre les dépenses, autrement dit à les réguler.

5.1.4. Segmentation des marchés

Le marché du médicament n'est pas unique, mais, au contraire, segmenté en trois.

5.1.4.1. Marché de l'innovation

L'innovation est le grand moteur des marchés économiques, comme l'a montré POPPER.

En matière de médicament, il faut d'abord s'entendre sur ce que l'on appelle innovation. Le médicament qui constitue une « vraie » innovation est celui qui apporte un progrès thérapeutique en termes de morbidité, de mortalité, d'handicaps ou de séquelles. Ces produits,

lorsqu'ils apparaissent sur le marché, sont en position de monopole thérapeutique : aucune autre thérapeutique ne peut les remplacer.

Le marché de ces produits est dominé par le fabricant puisque aucune autorité de santé ou d'assurance maladie ne peut en refuser la mise sur le marché et la prise en charge. Il est en mesure d'imposer ses prix dans une large mesure ; ces prix sont élevés et proches dans tous les pays.

Ces produits sont ceux qui, en France, reçoivent une ASMR de I, voire de II. On ne sera pas étonné dans ces conditions de ce que les industriels cherchent à élargir le champ des innovations et à faire reconnaître une ASMR élevée.

5.1.4.2. Marché concurrentiel

Le marché concurrentiel concerne la plupart des médicaments, ceux qui sont équivalents dans une indication donnée pour la très grande majorité des malades. Il s'agit de *mee too* ou de génériques (voir chapitre 5.4.).

Pour ces produits, il est possible de faire jouer la concurrence dans certaines limites. L'existence d'un faux marché et non d'un marché classique (cf. 5.1.3.) oblige à l'organiser car elle ne se manifesterait pas spontanément (cf. 5.2.6.).

En France, elle fera appel à la substitution, à la prescription en DCI et aux génériques ; le rôle joué par le pharmacien sera ici primordial, puisqu'ils y sont financièrement intéressés. Les tarifs forfaitaires de responsabilité sont une forme plus drastique pour susciter la concurrence entre fabricants, mais leur application demeure limitée. L'assurance maladie de son côté demande aux prescripteurs d'assurer leurs soins avec la plus grande économie compatible avec leur efficacité et surveille les dérapages.

A l'hôpital, diverses mesures destinées à favoriser la concurrence alors que les prix y sont libres, ont été mises en place (cf. 5.2.7.).

5.1.4.3. Marché du non remboursable

On retrouve ici un marché classique sauf les entraves mises à la publicité et à la concurrence entre officines. Ce sont les distributeurs et, notamment, ces dernières qui sont en position de force.

5.1.5. Types théoriques de régulation

Pour réguler, il faut agir sur une variable d'ajustement. Très schématiquement, quatre approches sont envisageables. Elles ont toutes été essayées. Aujourd'hui, les systèmes en vigueur procèdent de solutions complexes.

5.1.5.1. Régulation par patient

La variable d'ajustement est le patient. Il choisit un système de protection plus ou moins étendu et plus ou moins performant selon ses possibilités financières. Une variante est que son employeur, s'il est salarié, affine son personnel à un système d'assurance (ce qui n'empêche pas les employés de le compléter éventuellement).

C'est le système libéral dont les Etats-Unis présentent le cas le plus proche. Des organismes intermédiaires (les principaux sont appelés HMO) achètent des prestations de soins aux professionnels et aux établissements de santé puis les revendent à leurs adhérents. Il y a obligation pour les patients d'utiliser les services de certains médecins, hôpitaux, médicaments dans certaines limites de pathologies et de finances ; le surplus est à la charge du malade. Celui qui ne peut pas payer ou qui perd son emploi, n'a pas de protection sociale. Les

structures intermédiaires sont maîtres du jeu et les médecins dépendent d'elles pour être agréés. Le système est très inégalitaire, les plus riches peuvent payer des assurances performantes, les plus pauvres et les personnes âgées bénéficient d'une protection sociale fédérale minimum, les autres se débrouillent ou n'ont aucune protection.

Le prix des médicaments est entièrement libre. Il est négocié par les structures intermédiaires qui ne sont pas forcées de les rembourser et sont en position de force. D'où le développement des achats au Canada ou par Internet.

5.1.5.2. Régulation par médecin

Les prix des médicaments sont libres. La variable d'ajustement est le médecin. Il doit respecter une enveloppe de dépenses fixée à l'avance. En cas de dépassement, il doit rembourser le surplus et risque même la mise hors du système.

Ce sont les caisses d'assurance maladie qui constituent un intermédiaire entre les assurés et les professionnels de santé, qui gouvernent le système.

Le système allemand est le plus proche de cette option.

5.1.5.3. Régulation par administration

L'administration fixe les ressources et les prestations de l'assurance maladie. Les prix des actes et des biens de santé sont fixés administrativement. C'est un système dirigiste. Il conduit à privilégier des prix aussi bas que possible pour limiter la hausse des cotisations et permettre une prise en charge large.

C'est le système français historique (mais aussi celui de l'Espagne et de l'Italie). Il a été mis à mal par l'ouverture des frontières suite à la création de la Communauté Economique Européenne et par la crise économique des années 70. Il reste cependant à la base du système actuel.

Ce système a conduit à des prix bas par rapport à ceux des autres pays développés. Entre 1980 et 1994, les prix des médicaments remboursables ont augmenté trois fois moins vite que le prix de la vie. Cette situation, favorable à l'assurance maladie au moins à court terme, a été dénoncée par l'industrie pharmaceutique qui y voit un handicap structurel (moindre rentabilité, investissements insuffisants en R et D) et un risque industriel (fuite des investissements étrangers, exportations parallèles).

On considère surtout que les prix bas ont été compensés par une course aux volumes, ce qui n'est pas forcément une bonne chose en termes sanitaires. Ils ont également entraîné un « effet structure » important. Il s'agit de la substitution à des médicaments anciens peu chers de nouveaux produits plus chers, l'augmentation de prix étant justifiée par une « innovation », souvent marginale. Cette « recherche » a longtemps immobilisé les investissements des firmes françaises, sans leur donner les moyens d'un développement international.

5.1.5.4. Régulation par profits

L'administration fixe un taux de profit pour chaque laboratoire en fonction de sa gamme de produits et tout particulièrement de la présence de nouveaux produits et de produits innovants. Les prix des médicaments sont libres.

Le Royaume-Uni avait bâti son système sur ce principe, un système d'ailleurs fort peu transparent. Il a abouti à des prix élevés, au laminage des petits et moyens laboratoires pharmaceutiques et à l'émergence de quelques grandes firmes mondialisées.

5.2. Système français

Depuis 1980, différentes tentatives se sont accumulées pour redresser les comptes de l'assurance maladie ou combler le trou de la sécurité sociale. Leurs échecs plus ou moins rapides face à une tendance structurelle lourde font que les plans ont succédé aux plans. La tentative la plus ambitieuse de réforme a été le plan Juppé de 1995 ; on laissera à l'historien le soin de décider s'il a été appliqué jusqu'au bout.

Les ressources ont suivi l'évolution contrastée de l'activité économique. Historiquement basées sur les salaires, elles ont subi l'impact du ralentissement de la croissance économique et surtout du chômage. Des ressources nouvelles ont dû être créées comme la CSG qui représente le premier appel à l'impôt pour financer la protection sociale.

L'effort le plus important a porté sur la réalisation d'économies. Le médicament a toujours été au premier plan de ces tentatives. Ceci s'explique par la part relativement importante qu'il occupe dans les dépenses d'assurance maladie mais surtout par la facilité plus grande à agir sur ce poste que sur d'autres (les hôpitaux par exemple). S'y ajoutent des facteurs psychologiques ; il n'est pas populaire de faire des profits sur la santé et l'industrie pharmaceutique en fait, la présentation politique a porté sur l'inefficacité des médicaments, leurs effets indésirables ont été mis en exergue dans une société sécuritaire, la science et les produits chimiques ont mauvaise presse, etc.

On se limitera ici à donner une idée du système actuel en soulignant qu'il se présente comme le résultat de mesures multiples, pas forcément cohérentes, aboutissant à situation particulièrement complexe.

La philosophie apparente du système est de fixer tous les ans l'accroissement de dépenses accepté par la collectivité, puis de procéder à des économies d'une part pour faire place à des innovations toujours plus coûteuses que ce qui existe auparavant et, d'autre part pour éviter que la pression des dépenses réelles fasse dépasser le niveau fixé.

5.2.1. Régulation comptable et régulation médicalisée

Pour parvenir à la régulation, on a opposé deux approches, la régulation comptable et la régulation médicalisée. Les grands débats quasi théologiques sur cette opposition se sont d'autant plus calmés qu'il est clair que la distinction n'est pas si claire en pratique et que les deux sont utilisées en même temps :

- la régulation comptable consiste à ne s'occuper que des chiffres et à faire des économies quelles que soient leurs significations sanitaires ou sociales
- la régulation médicalisée repose sur le postulat que faire de la bonne médecine entraîne des économies, donc implicitement qu'il existe des dépenses non justifiées au point de vue sanitaire ; il faut donc « resserrer les boulons » en responsabilisant les acteurs. Par nature, elle tient compte du point de vue sanitaire.

En fait les mesures prises procèdent des deux approches.

5.2.2. Panier

Les médicaments non remboursables ne pèsent pas par définition sur les dépenses de l'assurance maladie. Les médicaments remboursables entrent dans un « panier » à financement collectif, comme on parle en termes de consommation de l'indice des prix du panier de la ménagère.

Le problème du contenu du panier est évidemment fondamental. Selon qu'il est plus ou moins grand, les dépenses seront, schématiquement au moins, plus ou moins élevées. D'où la tentation de le réduire pour rétablir l'équilibre financier.

Cette approche comptable se double d'une justification sanitaire : il est légitime de ne rembourser que les médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité. Mais, en quoi consiste cette preuve (voir chapitre 5.8.) ? Et que faire des médicaments utiles aux points de vue sanitaire ou social ? La question n'est pas si simple.

Par contre, il est légitime de substituer aux thérapeutiques anciennes et obsolètes des produits nouveaux plus efficaces ce qui permet de dégager des ressources afin de les payer.

La plupart des plans de redressement des comptes de la sécurité sociale ont comporté un nettoyage du panier sous forme de diminution du taux de remboursement ou de déremboursement total. Ces opérations concernent des classes pharmacothérapeutiques entières pour éviter les distorsions de concurrence.

En définitive, la société est bien évidemment légitime à choisir démocratiquement les dépenses qu'elle estime devoir être prises en compte par la collectivité.

Commentaires : les mesures de restriction du panier souffrent de critiques :

- *les déremboursements pèsent sur les plus démunis*
- *les malades n'achètent pas les médicaments devenus non remboursables mais demandent des produits remboursables, souvent plus chers et pourvus de plus d'inconvénients. Ce report toujours constaté a régulièrement ruiné les mesures prises*
- *la définition de l'efficacité et de l'utilité a été laissée à des experts dont le point de vue technique ne tenait pas toujours compte de la pratique médicale de base ni des aspects sociaux*
- *la présentation des mesures (médicaments inefficaces, inutiles, etc.) a ruiné la confiance et toute possibilité d'éviter les reports, mais il était politiquement plus aisé que de dire qu'elles étaient la conséquence d'un choix politique obligé.*

5.2.3. LFSS

Tous les ans le gouvernement présente et le Parlement vote à l'automne, la loi sur le financement de la sécurité sociale (LFSS).

La LFSS fixe un objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), autrement dit un plafond d'accroissement des dépenses par rapport à l'année précédente. Cet ONDAM global est subdivisé en ONDAM partiels (médecine ambulatoire, hôpitaux publics, cliniques privées, établissements médico-sociaux). Ces enveloppes sont gérées par l'état, à l'exception de la sous enveloppe honoraires gérée par la CNAMTS.

La loi, de plus, comporte diverses dispositions sur les moyens permettant d'atteindre cet objectif.

5.2.4. Assurance maladie

Elle est associée à la définition de la politique hospitalière et de la politique du médicament.

Les caisses nationales, réunies dans l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) concluent avec les organisations représentatives des professionnels de santé, notamment les médecins, des conventions pluri annuelles qui régissent leurs rapports. Ces conventions comportent des dispositions concernant le médicament qui ne s'appliquent que pendant la durée de la convention.

La convention médicale ne s'applique qu'aux médecins conventionnés, mais le conventionnement est indispensable pour que le malade soit remboursé. Son respect est vérifié par les médecins-conseils des caisses. Les sanctions peuvent aller jusqu'au déconventionnement.

Les caisses travaillent en partenariat avec l'union nationale des organismes complémentaires (UNOC).

Il y a donc deux ordres de mesures de régulation : les premières résultent de la loi et de la réglementation générale, les secondes découlent de la convention médicale et de la réglementation de la sécurité sociale.

5.2.5. Accord Etat-industrie

Le premier accord cadre entre l'état et l'industrie pharmaceutique a été signé en 1994. Le dernier couvre la période 2003-2006. Il porte sur divers points :

- les échanges d'information et le suivi des dépenses remboursées
- l'accélération des procédures administratives (AMM, dépôt de prix des médicaments innovants)
- la régulation des dépenses
- le bon usage du médicament ; information des prescripteurs et promotion
- les conventions Etat-laboratoires pharmaceutiques (cf . 5.2.6.1. B).

5.2.6. Régulation des dépenses de médicaments remboursables

5.2.6.1. Rôle du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)

Le CEPS est la clé de voûte du système de régulation.

A - Il fixe le prix des médicaments nouveaux en règle par convention avec le fabricant.

On a vu que ce faisant il doit viser « le prix le plus avantageux pour la collectivité des assurés sociaux », tout en tenant compte du point de vue sanitaire au travers du SMR et de l'ASMR.

Cette fixation peut être assortie de conditions (volumes, posologies, etc.) qui la rapproche d'un contrat commercial. Ces prix peuvent être modifiés en cas de modification de l'AMM, et, surtout, lors des ré-inscriptions périodiques sur la liste des médicaments remboursables.

En cas de non respect des conditions de fixation (dépassement des volumes prévus par exemple), le CEPS peut procéder à des baisses de prix ou demander un remboursement.

Le fabricant peut consentir des ristournes à l'assurance maladie. Cette possibilité a été offerte afin d'avoir des prix nominaux qui se rapprochent de ceux des états de la communauté où ils sont libres. Si l'écart est trop grand (l'écart des prix français avec les prix libres allemands et anglais est de 10 à 15 % ; il a été beaucoup plus élevé), il se crée en effet un courant d'exportations parallèles (des grossistes achètent dans un état et revendent dans l'autre), ce qui pose des problèmes industriels.

B - Le CEPS conclut avec les entreprises qui le désirent des conventions.

Les conventions sont conclues entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques qui le désirent. Elles ont pour but d'organiser leurs relations et de procurer la visibilité indispensable à l'activité industrielle. Elles détaillent par médicament les prix et les volumes prévisibles. Elles prévoient le régime des remises quantitatives de fin d'année qui se substituent à la clause de sauvegarde (cf. 5.2.6.1.) et la possibilité de leur substituer des baisses de prix et des déremboursements. Ces dispositions complexes permettent de substituer un système de ristournes personnalisées aux ristournes découlant des dispositions générales.

C - Il veille à la mise en œuvre de la clause de sauvegarde.

Celle-ci prévoit que les entreprises pharmaceutiques non conventionnées devront rembourser à l'assurance maladie l'excédent d'accroissement de leur chiffre d'affaires par rapport à l'ONDAM à hauteur d'environ 70 %.

Les entreprises conventionnées échappent à la clause de sauvegarde. Il s'y substitue une remise de 10 % assise sur l'écart entre le chiffre d'affaires réalisé et un seuil fixé dans la convention. Elles peuvent en négocier l'équivalent avec le CEPS sous la forme de baisses de prix ou de remboursements.

D - Le CEPS fixe tous les ans, dans le cadre de l'ONDAM, un taux d'accroissement positif ou négatif par classes thérapeutiques ou agrégats de classes.

Ceci permet d'introduire une part de régulation médicalisée en favorisant ou défavorisant les classes selon leur intérêt sanitaire. Les dépassements sont sanctionnés par des restitutions ou leurs équivalents pour les firmes qui commercialisent ce type de produit, et en fonction de leur contribution au dépassement.

Les médicaments innovants (ASMR I et II), les médicaments orphelins et les médicaments pédiatriques sont exonérés temporairement, totalement ou partiellement, des remises de classe.

E - Le CEPS peut procéder à des baisses autoritaires en cas de manquement aux engagements ou de dépassement de l'ONDAM.

Il peut accepter qu'un industriel les remplace par une ristourne à due concurrence.

F - Les génériques sont une des principales sources d'économies réalisées ces dernières années et la chute proche des brevets de nombre de médicaments de premier plan dans les années à venir va encore augmenter leur importance.

Le CPES veille à ce que leurs prix soient entraînés vers le bas par la concurrence.

A noter que la diffusion des génériques dépend de l'intérêt financier qu'y trouvent les pharmaciens. C'est donc un monde concurrentiel classique entre fabricant. L'administration de la concurrence et de la consommation veille au respect des règles commerciales.

G - Le CEPS peut fixer pour un groupe générique un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).

Ce tarif, le même pour tous les produits du groupe, est le prix sur lequel sera basé le remboursement. Le fabricant peut alors fixer librement son prix, mais l'expérience prouve qu'il se rapproche irrésistiblement de celui du tarif.

Commentaire : les TRF n'ont été institués que pour les groupes génériques. Ils peuvent paraître faire doublon avec la pression à la baisse des prix déjà créée par la concurrence commerciale. Leur extension aux familles d'équivalents thérapeutiques serait logique, comme cela se fait dans certains pays, mais soulève des discussions sur la notion d'équivalence.

H - Le CEPS peut désigner des classes de médicaments pour lesquelles il juge la pression promotionnelle excessive et pouvant aboutir à une consommation non justifiée ou à une utilisation dangereuse.

Il fixe alors le nombre maximum de contacts de visite médicale dont ces produits peuvent faire l'objet dans un temps donné. Le non respect de cette disposition est sanctionné par des baisses de prix (Charte de la visite médicale, voir chapitre 5.9.).

Ainsi se superposent des modalités de régulation des dépenses pharmaceutiques remboursables dont la cohérence n'est pas évidente.

Commentaires :

Le système de ristourne a l'avantage de maintenir des prix proches de ceux des autres prix européens et de contribuer à l'harmonisation du marché. Il permet la commercialisation en France de produits innovants, chers, sans risque pour l'industriel de commerce parallèle, et sans peser excessivement sur l'assurance maladie. Mais, il contribue à l'opacité du marché en affichant un prix différent finalement de celui pratiqué. La ristourne pèse surtout sur les

assurés (et les assurances complémentaires) qui paient le ticket modérateur sur la base du prix affiché et ne bénéficient pas de la ristourne (sauf indirectement, à travers un meilleur équilibre des finances de l'assurance maladie).

L'objectif du CEPS consiste à contraindre l'évolution des dépenses dans un cadre donné. Face à leur augmentation naturelle, son action est finalement de déplacer les dépenses en les comprimant. Ceci a une signification industrielle puisque devant favoriser le développement économique et l'innovation. Par ricochet les préoccupations sanitaires (voire sociales) ne sont pas absentes car innovation et progrès thérapeutique sont en principe liés et les économies sont aussi choisies en fonction de critères médicaux. Le risque est cependant de se satisfaire d'un bilan purement comptable.

5.2.6.2. Rôle des caisses d'assurance maladie

Le contrôle médical des caisses veille au respect des engagements conventionnels. Ces dispositifs, dont la durée de vie est celle de la convention, ont été multiples au fil des conventions. Les économies ne sont pas en principe leur objectif prioritaire, qui reste sanitaire ; mais ils peuvent en générer.

On citera :

- les Références Médicales Opposables (RMO)

Les RMO sont des normes médicales établies par l'AFSSAPS et rendues opposables dans le cadre conventionnel. La majeure partie porte sur les médicaments. Elles ont pour objectif de combattre des pratiques non justifiées, souvent coûteuses, parfois dangereuses. Elles sont rédigées sous la forme « il n'y a pas lieu de... ». Elles sont sanctionnables dans le cadre de l'assurance maladie.

Commentaires : il est plus que souhaitable que la pratique médicale respecte les RMO. Mais, le contexte de leur mise en œuvre et, surtout, le système extrêmement complexe de contrôle et de sanction les ont dévalorisées, fait oublier leur intérêt médical et pratiquement tomber dans l'oubli

- les Accords de Bon Usage (ACBUS)

Les ACBUS ont pour objectif de faire évoluer et d'améliorer les pratiques ainsi que d'assurer une meilleure coordination entre les professionnels de santé. L'adhésion d'une profession de santé y est collective.

Les partenaires conventionnels se fixent des objectifs dans un domaine thérapeutique déterminé en termes de consommation, de respect de référentiels, de pratique d'examen complémentaires, etc. Le contrôle médical vérifie que les praticiens appliquent les ACBUS. Pour faciliter cela, les médecins-conseils procèdent à des « entretiens confraternels » au cours desquels ils sensibilisent les praticiens aux motifs et aux modalités de l'ACBUS.

Il s'agit là d'une méthode de régulation médicalisée dont les résultats sont attendus en termes sanitaires d'abord et comptables aussi, et dont l'efficacité attendue devrait tenir à ce qu'elle est ciblée

- les Contrats de Bonne Pratique

Les contrats de bonne pratique ont pour objectif l'amélioration d'une pratique professionnelle donnée. Les adhésions y sont individuelles et ils donnent lieu à une rémunération forfaitaire

- les Contrats de Santé Publique

Les contrats de Santé Publique sont conclus avec une profession de santé, mais les adhésions sont individuelles. L'exemple qui intéresse le médicament est celui des

directeurs de laboratoires d'analyses médicales et la prévention des effets indésirables des anticoagulants.

Le contrôle médical peut également intervenir lorsqu'il constate des déviations par rapport aux référentiels (voir chapitre 5.8). C'est surtout le cas des référentiels obligatoires comme, par exemple, la prescription hors AMM (hors des indications du RCP). Dans ce cas, l'intervention a des bases sanitaires (justifier la prescription) et comptables (le médecin doit écrire NR, pour que la prescription ne soit pas remboursée).

5.2.7. Régulation des dépenses de médicaments à l'hôpital

L'envol des dépenses de médicaments à l'hôpital, malgré la concurrence entre fabricants, a amené l'état et les Agences Régionales d'Hospitalisation à intervenir. Tout en respectant globalement le principe de la liberté des prix, ils ont agi dans trois sens :

- favoriser la concurrence :
 - en poussant à la constitution de groupements d'achat entre hôpitaux
 - en généralisant les Comités du médicament (COMEDIMS) et les listes de médicaments équivalents
- favoriser le bon usage des médicaments :
 - en réorganisant les circuits de distribution et en instituant la prescription nominative à travers les contrats de bon usage
 - en pénalisant les établissements qui ne les respecteraient pas
- contrôler l'innovation
 - en soumettant à l'autorisation administrative les prix des médicaments coûteux et innovants
 - en instituant des observatoires régionaux destinés notamment à suivre leur consommation.

L'assurance maladie rembourse donc les médicaments, d'où son intérêt croissant pour les dépenses pharmaceutiques à l'hôpital. Dans sa dernière convention avec l'Etat (COG), en 2005, la CNAMTS s'est engagée à étendre à l'hôpital la maîtrise médicalisée des dépenses pharmaceutiques, notamment par l'amélioration des pratiques et du contrôle des praticiens conseils, ainsi qu'à créer un système d'information pour suivre les prescriptions hospitalières.

CHAPITRE 5.8.**REFERENTIELS**

Ce chapitre aborde la question délicate et controversée des rapports entre les connaissances scientifiques sur le médicament et la pratique médicale, d'autant plus complexe, que l'irruption du juridique est venue lui conférer une dimension contraignante qui n'est ni scientifique ni médicale.

1. EVALUATIONS SCIENTIFIQUES ET EVALUATIONS ADMINISTRATIVES**1.1. Evaluations scientifiques**

L'évaluation d'un médicament s'effectue selon quatre points de vue, technique, sanitaire, social et économique (voir chapitre 5.2.).

L'évaluation technique porte sur le médicament lui-même. Elle comprend l'évaluation pharmaceutique, l'évaluation préclinique et l'évaluation clinique. C'est cette dernière qui importe pour la pratique médicale ; elle porte sur l'efficacité et sur la sécurité.

L'évaluation technique apprécie les qualités du produit dans l'absolu, indépendamment de toute comparaison avec d'autres médicaments ou d'autres moyens thérapeutiques. Elle exclut toute considération sociale ou économique.

L'évaluation sanitaire porte sur l'intérêt du médicament pour l'individu et la santé publique, ce qui correspond en fait à deux évaluations. Un médicament peut être capital pour le traitement d'un patient dont la maladie rare n'a pas d'incidence sur la collectivité ; et inversement, le coryza peut entraîner un absentéisme élevé sans être très dommageable pour les personnes. L'évaluation sanitaire individuelle aboutit à la définition des stratégies thérapeutiques, l'évaluation sanitaire collective participe à celle de l'intérêt de santé publique. L'évaluation sanitaire s'apprécie comparativement par rapport aux autres produits existants et aux alternatives thérapeutiques. Elle définit la place du produit dans la(les) stratégie(s) thérapeutique(s).

L'évaluation sociale porte sur l'incidence de l'utilisation du médicament sur la société et, en pratique, sur la prise en charge éventuelle du coût du traitement par la collectivité, sur ses conditions d'accès et son niveau (voir chapitre 5.7.).

L'évaluation économique porte sur les coûts des thérapeutiques et leur comparaison, les prix des médicaments et leurs conditions économiques de commercialisation (cf. chapitre 5.7.).

Réglementairement, ces évaluations sont effectuées initialement, au moment de l'introduction du nouveau médicament en thérapeutique, d'après le dossier établi par le demandeur de l'AMM. Rien n'empêche de les reprendre ensuite.

1.2. Evaluations administratives

L'autorisation de mise sur le marché repose uniquement sur les trois critères de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité. Elle résulte donc de la seule évaluation technique initiale. Mais, elle a des conséquences économiques par la définition des indications, de la population cible et le classement qui limitent le marché.

Le service médical rendu (SMR) fait intervenir deux évaluations scientifiques : l'évaluation technique (efficacité, effets indésirables), l'évaluation sanitaire individuelle (place dans la stratégie thérapeutique) et l'évaluation sanitaire collective (l'intérêt de santé publique). C'est donc en fait un paramètre mixte à la fois technique et sanitaire. Dans la pratique, même s'il est difficile de faire la part respective des deux évaluations, les critères techniques semblent l'emporter nettement sur les critères sanitaires dans la détermination de la cotation.

L'intérêt de santé publique est un paramètre relevant à l'évidence de l'évaluation sanitaire collective, mais, il n'est pas sans faire intervenir éventuellement des considérations sociales et économiques :

- en termes de population : population cible *versus* population rejointe
- en termes de performances : efficacité *versus* efficacité réelle plus utilité
- en termes d'impact : consommation de soins et modifications des systèmes de santé.

L'admission au remboursement découle directement du SMR puisque c'est seulement s'il est insuffisant qu'il doit être refusé. Mais il procède à nouveau de l'évaluation sanitaire à travers la cotation de l'AMSR et aussi de l'évaluation économique puisqu'à défaut d'ASMR, le produit doit apporter une économie. Par contre, il n'est pas fait référence à une évaluation sociale qui est la grande absente du système. Les considérations sociales ne réapparaissent qu'au niveau du décideur politique qui est plus ou moins contraint par des avis d'experts incompetents techniquement et réglementairement en matière sociale. Le remboursement est une mesure sociale, mais a évidemment des incidences économiques lourdes.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) résulte d'une comparaison du SMR du nouveau produit avec les services médicaux rendus (mais non formalisés) des produits existants et, notamment, en tenant compte de leurs places dans les stratégies thérapeutiques et de leurs intérêts pour la santé publique. C'est un paramètre sanitaire en premier lieu et technique, mais ce n'est pas un paramètre simple ; et, inévitablement, il compare des mesures effectuées dans des conditions différentes, ce qui lui confère un caractère plus spéculatif que scientifique.

Le taux de remboursement est déterminé automatiquement par l'ASMR. Comme pour l'admission au remboursement, le paradoxe est qu'une mesure sociale découle de l'appréciation d'un paramètre complexe sanitaire et technique, de caractère prédictif, établi par une commission d'experts scientifiques, sans références sociales.

Le prix (pour les médicaments remboursables) résulte de l'évaluation économique et de considérations économiques autres ; le cadre de la négociation est cependant conditionné par l'ASMR.

Considérant le rôle central que joue l'ASMR, dans la prise en charge des médicaments et dans l'établissement de leurs prix, on conçoit l'âpreté des batailles qui se livrent autour de son appréciation et de celles des paramètres qui servent à l'établir.

L'appareil réglementaire ne correspond pas directement aux évaluations scientifiques. Il en résulte un mélange des genres qui peut être source de difficultés.

1.3. Signification et limites des essais de phase III

La détermination de l'efficacité et en conséquence des indications de l'AMM repose sur les essais cliniques contrôlés de phase III (voir chapitre 5.2.).

Les essais de phase III démontrent scientifiquement que le médicament a bien des effets thérapeutiques dans des conditions données. C'est pourquoi ils sont dits « explicatifs ». Mais, réciproquement, leur signification est limitée par leur nature même.

1.3.1. Limites statistiques

La nature statistique des essais fait que leurs résultats constituent une probabilité et non une certitude. On teste une hypothèse dont l'acceptation ou le rejet dépend du dépassement ou non d'un seuil, celui-ci variant avec le risque accepté de se tromper. Donc, lorsqu'on affirme qu'un médicament est efficace, c'est avec une probabilité donnée d'avoir raison (en général 95 %) et de se tromper (5 % soit une chance 1 sur 20). Le risque d'erreur n'est donc pas négligeable, mais pour le réduire (augmenter la puissance de l'essai), le nombre de patients et les délais nécessaires deviennent vite rédhibitoires.

Lorsqu'on multiplie les essais similaires, il n'est donc pas étonnant que certains d'entre eux ne soient pas significatifs au sens statistique alors que les autres le sont (et inversement). Soit dit en passant, c'est ainsi que, pour les effets indésirables, la mise en évidence d'une corrélation significative au *n*ème essai alors que les autres étaient négatifs, relève plus vraisemblablement de la fluctuation statistique que de la réalité de la relation causale.

La deuxième limite vient de la difficulté à appliquer un résultat statistique à un individu donné. Le résultat statistique est une moyenne affectée d'un écart-type. On ne sait pas a priori où se situe le patient sur la courbe de GAUSS. Obligatoirement, un certain nombre de malades présenteront une réponse excessive ou insuffisante à une utilisation standard.

1.3.2. Effets thérapeutiques

Les essais de phase III ne sont valables que pour des malades identiques à ceux qui ont fait l'objet des essais, suivis de la même manière et traités pendant la même durée. Ces malades constituent la population cible. Toute extrapolation à d'autres populations ou à d'autres conditions est scientifiquement illégitime.

Or, la pratique médicale est totalement différente des conditions expérimentales. Les malades sont différents car ils ne sont pas triés selon les critères stricts d'inclusion et d'exclusion, tels, par exemple, le sexe ou l'âge. Ils présentent souvent des pathologies associées. Ils prennent d'autres traitements connus ou non du médecin. Leur observance est souvent sujette à caution. La surveillance du traitement est parfois aléatoire. Ce ne sont pas les mêmes malades et ils ne sont pas traités de la même manière. Tout cela explique d'ailleurs que les résultats sont souvent moins bons dans la pratique qu'au cours des essais.

Les essais de phase III constituent donc seulement une prévision du comportement d'un médicament lors de son usage thérapeutique.

1.3.3. Effets nocifs

Les méthodes utilisées dans les essais de phase III visent à la mise en évidence des effets thérapeutiques et non à celle des effets nocifs. Ces essais ne sont pas des essais de tolérance. Il est cependant obligatoire de recueillir tous les effets nocifs constatés au cours des essais. Mais, il s'agit là d'une description et non d'une étude exhaustive ou statistique. Ceci suffit en général pour identifier les effets nocifs banals et fréquents, ainsi que les effets toxiques doses dépendants. Les essais cliniques, notamment les essais de phase III, sont incapables de déceler

pour des raisons statistiques évidentes, les effets nocifs rares. Or, ce sont ceux-ci qui sont le plus souvent les plus graves (voir chapitre 5.6.).

Commentaire : ce paragraphe 1.3. sur la signification des essais est essentiel. Il est parfaitement connu et pas seulement des spécialistes. Ses conséquences pratiques sont par contre régulièrement ignorées. Les remises en cause d'efficacité sont rares.

1.4. Efficacité et utilité

Le vocabulaire anglo-saxon distingue l'« efficacy » (théorique, déduite des essais) et l'« effectiveness » (réelle, le service effectivement rendu). En français, on pourrait parler d'« efficacité » et d'« utilité ». Cette distinction et l'usage de ces termes sont malheureusement loin d'être acquis.

1.4.1. Efficacité

L'efficacité est le bénéfice thérapeutique apporté par un médicament en termes de critères terminaux. Elle est mesurée par les essais cliniques de phase III. Elle est déterminée avant la mise sur le marché et constitue l'un des critères d'octroi de l'AMM. Elle est traduite dans les indications du RCP. Elle est valable pour la population cible. Elle est un des paramètres définissant le service médical rendu (SMR) d'un nouveau médicament.

1.4.2. Utilité

L'utilité est le bénéfice résultant de l'utilisation d'un médicament dans les conditions usuelles de prescription et d'emploi.

Elle est faite d'abord du bénéfice thérapeutique constaté en termes de critères terminaux. Cet item est aussi appelé « efficacité réelle ». Elle résulte des études de pharmaco-épidémiologie après la mise sur le marché. Avec la tolérance, elle constitue les performances du médicament.

Mais la signification de l'utilité est plus large, car elle prend en compte :

- l'amélioration de la qualité de la vie et le degré de satisfaction des patients
- les conséquences pour la santé publique et les incidences sociales.

Ces considérations sont d'ailleurs intriquées. Il n'existe pas d'échelles d'utilité ni d'algorithme pour la calculer. L'utilité reste une notion qualitative et pragmatique.

L'efficacité est donc le critère pris en compte lors de l'AMM. L'utilité (et les performances) est le critère qui devrait la remplacer après la mise sur le marché et justifier les réévaluations. Devrait, car l'utilité n'existe pas dans la réglementation bien qu'elle soit sous-jacente aux discussions sur les remboursements par exemple.

1.5. Révisions réglementaires

L'AMM n'étant délivrée que pour une durée de cinq ans, son renouvellement doit théoriquement donner lieu à une re-évaluation des critères d'enregistrement. Il est loin d'en être ainsi et le renouvellement n'est en pratique qu'une formalité administrative.

Cependant, tout au long de sa vie le médicament va évoluer. Le fabricant va procéder à de nouvelles études visant à mieux le connaître ou à élargir son marché. Les effets indésirables sont particulièrement surveillés et peuvent motiver de nouvelles contre-indications ou précautions d'emploi. Les autorités peuvent demander au fabricant des études (plus rarement y procéder). Les nouvelles connaissances qu'elles proviennent du fabricant, de la

pharmacovigilance ou de l'observation des prescriptions ou du marché, entraînent souvent des modifications du RCP.

Sur le plan socio-économique, l'inscription sur la liste des médicaments remboursables doit être renouvelée tous les cinq ans. C'est là l'occasion pour le CEPS de faire un bilan pouvant mener à une révision des conditions économiques de mise sur le marché.

1.6. Réévaluations

L'écart entre les évaluations initiales et le comportement des médicaments dans les conditions réelles d'utilisation, la prise de conscience des limites des essais cliniques et de leurs conséquences pour la pratique médicale a conduit dans la période récente à poser le problème des réévaluations.

Il s'agit d'évaluer l'efficacité et la sécurité du produit telles qu'elles existent réellement et d'une manière générale les conditions de prescription (indications, posologies, durée du traitement, etc.) et résultats du traitement (en termes individuels de critères terminaux ou substitutifs). S'y ajoutent : des considérations sur ce à quoi il sert en termes sanitaires collectifs (impact sur la santé publique) et sociaux, ainsi que sur ces coûts et bénéfices en termes économiques. On peut grouper cet ensemble sous le nom de performances du médicament.

C'est ainsi qu'a été développée une nouvelle science, la pharmaco-épidémiologie (voir chapitre 5.2.), qui étudie l'efficacité réelle, les effets indésirables et le rapport bénéfices/risques dans les conditions usuelles de prescription et d'utilisation, autrement dit les performances techniques du médicament.

Les performances d'un médicament dépendent évidemment de la manière dont il est prescrit et utilisé. Plus celle-ci s'écartera des conditions présidant aux essais cliniques, et plus les performances s'éloigneront de l'efficacité et de la sécurité décrites dans l'AMM. Les performances sont des réalités constatées tandis que l'efficacité et la sécurité ne sont que des prévisions.

Le manque de prise en compte dans les textes et la pratique administrative de l'écart entre l'évaluation initiale et les réévaluations, constituait le défaut majeur de la réglementation pharmaceutique et un obstacle à la rationalisation des pratiques médicales. Les choses ont évolué dans deux sens :

- au point de vue de la pharmacovigilance, la mise en place au moment de la mise sur le marché d'un plan de gestion des risques, sous la responsabilité du fabricant mais approuvé par l'autorité d'enregistrement (voir chapitre 5.6.)
- en France, par la possibilité donnée à l'HAS, à la DGS et au CEPS de demander à l'industriel de mettre en place des études de pharmaco-épidémiologie portant sur les effets thérapeutiques, la tolérance et les modalités de prescription de son médicament. Les conditions de réalisation de ces études figurent dans l'accord état-industrie.

Commentaire : il ne faudrait pas que ces avancées indéniables conduisent à encadrer l'évaluation des performances des médicaments dans un carcan administrativo-juridique par trop formel. Il importe au contraire de tendre vers une évaluation permanente prenant en compte toutes les études et sources d'information sur les performances des médicaments.

2. RATIONALISATION DE LA PRESCRIPTION

La liberté de prescription du médecin est absolue. Certes, mais elle doit s'exercer dans l'intérêt de son patient. Par conséquent, le médecin ne peut pas faire n'importe quoi. Le minimum est que ses prescriptions soient guidées par l'état de la science. On est donc amené à envisager de donner des bases rationnelles à la prescription.

2.1. Degrés de preuve

Il est bien évident qu'un fait clinique ou thérapeutique est établi avec plus ou moins de certitude, ou, dit autrement, que sa probabilité est plus ou moins élevée. Il est donc légitime de fonder les conduites médicales sur la base de la solidité des connaissances. Celles-ci reposent essentiellement sur les travaux faits et publiés dans la presse médicale scientifique et sont fonction aussi de leur qualité méthodologique. Pour ce qui nous importe, il s'agit des essais cliniques d'évaluation de médicaments ou d'autres moyens thérapeutiques.

Il a donc été proposé de distinguer plusieurs niveaux de preuve d'efficacité d'un médicament, ou d'autres moyens thérapeutiques. Du niveau le plus élevé au plus faible, on définit ainsi :

- le niveau A (ou élevé) : médicament ou traitement non médicamenteux ayant à plusieurs reprises fait la preuve de sa supériorité par rapport à un placebo
- le niveau B (ou moyen) : médicament ou traitement non médicamenteux ayant fait une telle preuve qu'une seule fois et donc jamais confirmé
- le niveau C (ou faible) : médicament ou traitement non médicamenteux n'ayant fait une telle preuve qu'à travers des travaux à la méthodologie imparfaite ou dont le degré d'efficacité est faible
- le niveau D (ou nul) : médicament n'ayant pas prouvé qu'il est supérieur à un placebo, soit parce qu'aucune étude n'a été faite, soit parce qu'elle est négative.

Commentaire : si la légitimité de la démarche est incontestable et ne doit en aucun cas être perdue de vue, c'est son utilisation systématique et exclusive qui pose problème. Elle se heurte en effet aux limites des essais cliniques et à leur éloignement de la pratique médicale. Elle privilégie de manière abusive le placebo en toutes circonstances. Elle fait l'impasse sur la crédibilité des publications, ce qui est un autre sérieux problème. Elle ne considère pas les performances des médicaments en conditions usuelles d'utilisation.

2.2. Médecine Fondée sur les Preuves (MFP)

Le développement de la pharmacologie clinique, de l'épidémiologie et de la statistique médicale, a permis de sortir de l'âge des opinions et de l'empirisme. La base même de la connaissance sur le médicament est devenue rationnelle et scientifique. Cela a été le combat et le triomphe de la pharmacologie clinique.

De là, est née l'idée que la médecine devait être « factuelle », « basée sur les preuves », c'est-à-dire que les décisions thérapeutiques devraient toujours reposer sur des faits scientifiquement démontrés : toute décision médicale doit être justifiée par les « données actuelles de la science » (DAS). Or, la seule méthode scientifique existante est celle des essais contrôlés : toute la médecine doit reposer sur eux.

Cette théorie est celle de la Médecine Fondée sur les Preuves (MFP) ou Médecine Factuelle, ou, en anglais, *Evidence Based Medicine* (EBM).

Cette approche a donnée naissance à une organisation, la « collaboration COCHRANE », dont l'ambition est d'établir et de tenir à jour les DAS. Lorsque les données sont multiples, publiées ou non, leur synthèse est effectuée par méta-analyse

Fonder la médecine sur les DAS ne soulève guère de contestation de principe (qui pourrait être contre ?), mais les applications pratiques n'ont de valeur que celle de leurs données et de la méthode de synthèse.

Les difficultés sont alors multiples :

- dans beaucoup de situations courantes, la part de l'individuel et de l'irrationnel sont non négligeables ; les essais sont alors difficiles, lorsqu'ils existent, et les données incertaines
- la médecine est une pratique pragmatique. Elle a tout à gagner à être rationaliser et on peut intégrer des éléments irrationnels dans un raisonnement rationnel. Mais, on doit tenir compte de cette irrationalité dans la mise en œuvre
- le champ de validité de la MFP est donc limité aux cas précis, notamment aux situations critiques (infarctus du myocarde, par exemple) qui peuvent être standardisés
- les limites de l'approche sont celles des essais et toutes les remarques sur leur caractère artificiel peuvent être refaites ici (cf. 1.2.). *A priori*, la MFP privilégie les seules situations pour lesquelles on dispose d'essais et dans les seules conditions de ces essais
- enfin, le concept fait l'impasse des champs qui lui sont étrangers, sociaux et économiques par exemple.

Commentaire : hors des DAS point de salut ? Or les DAS sont parfois discutables même lorsqu'elles sont validées, constituent une méthodologie questionnable en tout état de cause et surtout ne constituent qu'une connaissance simplifiée, statistique et réductrice. Le risque est alors, d'en faire une obligation, de droit ou de fait, conduisant à une médecine presse-bouton aveugle. Bref, l'écueil que la MFP n'a pas toujours su éviter est de devenir une idéologie.

2.3. Déviations

Dans la pratique, on constate de nombreuses déviations par rapport aux attitudes résultant des données actuelles de la science. La traduction la plus immédiate de celles-ci étant pour le médicament l'AMM et son Résumé des Caractéristiques du Produit, le premier niveau et le plus répandu de transgression est constitué par les prescriptions non conformes, dites hors AMM, autrement dit le mésusage.

Le terme de mésusage pose d'ailleurs problème car il est formé sur « mauvais usage », or il est des mésusages tout à fait justifiables. La définition officielle stigmatise des attitudes, souvent anormales, parfois justifiables et qui résultent aussi des imperfections du système officiel d'évaluation.

Dans certains cas, cela n'est pas très étonnant :

- spécialités n'ayant pas une indication alors que la classe est réputée efficace, simplement parce que le fabricant n'a pas fait les essais nécessaires et ne les a pas demandés pour des raisons de positionnement commercial (le cas le plus caricatural est celui de l'aspirine et de l'utilisation comme anti-agrégant)
- absence de forme pharmaceutique adaptée (le cas le plus flagrant est celui de la pédiatrie)
- limitations de la population cible (patients autour d'une limite d'âge, limitation des médicaments de l'ostéoporose à la femme en l'absence d'essais chez l'homme, etc.).

Dans d'autres cas, cela a même été officialisé (ATU).

D'autres cas relèvent de l'incompétence ou pire. Des cas de pratiques répétitives par le même praticien ou par un groupe de praticiens, surtout avec des médicaments ou des indications « exotiques », touchent vite au charlatanisme et entraînent l'intervention des autorités. La justification est le plus souvent difficile à apporter ou inexistante.

Beaucoup de cas posent vraiment problème :

- certains relèvent de l'adaptation thérapeutique à un cas pathologique particulier. Encore faut-il que le médecin soit capable de justifier une pratique qui reste exceptionnelle
- des pratiques répandues, relevant de références scientifiques, ne sont pas forcément illégitimes, si elles sont illicites. Elles doivent ou devraient amener l'AFSSAPS à en demander une évaluation et à intervenir dans un sens ou dans l'autre.

Il ne faut pas oublier que les prescriptions hors AMM ne sont pas remboursables par l'assurance maladie et que le médecin doit l'indiquer sur l'ordonnance par la mention « NR ». Faute de quoi, il pourrait être sanctionné par les caisses.

2.4. Médecine fondée sur les Performances

Commentaires :

L'attitude la plus rationnelle consisterait à fonder les décisions thérapeutiques sur les résultats des pratiques médicales. En matière de médicament, cela veut dire sur leurs performances mesurées dans leurs conditions usuelles d'emploi.

La première condition pour cela est de mesurer les performances après la mise sur le marché de façon systématique et rapide. Il faudrait ensuite procéder à une mise à jour quasi permanente des recommandations, référentiels, etc. Enfin, cela demanderait un système d'information simple et efficace des praticiens.

Aucune de ces conditions n'est actuellement réunie. Mais, il est clair que c'est dans ce sens que le système évolue.

3. EQUIVALENTS THERAPEUTIQUES

Le problème posé est celui de la substitution de deux médicaments. Pour qu'elle soit légitime, il faut qu'ils amènent le même bénéfice thérapeutique avec des risques semblables. Dans ce cas, ils constituent des équivalents thérapeutiques.

On appelle équivalents thérapeutiques l'ensemble des principes actifs et des spécialités pharmaceutiques permettant de traiter une pathologie donnée avec la même efficacité et des risques semblables.

Par cercles successifs de plus en plus larges, on distingue différents cas de figure (voir chapitre 5.4.).

Niveau 0 : la spécialité de référence

Niveau 1 : les génériques

Spécialités ayant le même principe actif, les mêmes formes, les mêmes dosages, la même biodisponibilité et figurant sur le registre des génériques de l'AFSSAPS.

Niveau 1 bis : les copies

Spécialités ayant le même principe actif, les mêmes formes et les mêmes dosages, mais un fabricant et un nom de marque différents, mais ne remplissant pas les conditions juridiques nécessaires pour être reconnus comme génériques soit pendant la durée de validité du brevet (comarketing), soit qu'il n'existe pas de groupe générique officiel, soit pour toute autre raison. On emploie aussi selon les circonstances les termes de « 3M » ou d'« essentiellement similaires ».

Niveau 1 ter : les « même, même, même » ou « 3M »

Spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative, sous la même forme pharmaceutique, mais cette catégorie est pragmatique mais non réglementaire.

Niveau 2 : les spécialités de même dénomination commune internationale

Elles ont le même principe actif mais différent par leurs dosages, leurs formes pharmaceutiques ou leurs voies d'administration.

Niveau 3 : les mee too (moi aussi)

Spécialités chimiquement différentes (en règle appartenant à la même série chimique) ayant les mêmes indications et le même mécanisme d'action (la même classe pharmacologique).

Niveau 4 : les classes pharmacothérapeutiques

Spécialités de principes actifs différents, d'indications identiques et de mécanismes d'action différents.

La substitution est possible :

- dans le cadre des génériques
- dans le cas de prescription en DCI, par une spécialité ayant le même principe actif
- par le pharmacien, avec l'autorisation du médecin, par un équivalent thérapeutique
- dans le cadre de la liste des médicaments établie par le Comité des Médicaments d'un établissement hospitalier.

Les stratégies thérapeutiques et les référentiels (voir ci-dessous) sont établis en tenant compte des équivalents thérapeutiques.

4. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

On appelle stratégies thérapeutiques des documents indiquant la conduite à tenir devant un cas pathologique.

Les stratégies thérapeutiques aident à répondre aux questions :

- que faire ?
- quelles armes thérapeutiques utiliser ?
- dans quel ordre ?
- en fonction de quels critères (profil du malade, forme clinique de la pathologie, etc.) ?

4.1. Caractéristiques

Les stratégies thérapeutiques sont probabilistes. Elles constituent le guide thérapeutique du médecin. Elles ne sont pas obligatoires mais les écarts doivent être justifiables car elles

servent de référence en cas litige. Ce sont des aides à la décision : si on ne peut pas faire n'importe quoi, rien n'est automatique.

Les stratégies thérapeutiques doivent être établies en fonction des connaissances scientifiques, qu'il s'agisse des résultats d'essais cliniques ou d'études des performances des médicaments. A défaut, elles peuvent résulter de consensus d'experts.

Elles sont évolutives : elles sont modifiées en tant que de besoin, c'est-à-dire chaque fois qu'apparaît une connaissance nouvelle ou une nouvelle thérapeutique.

Elles prennent souvent la forme d'un arbre de décision. Les embranchements au niveau des nœuds dépendent des signes cliniques constatés, des résultats des examens complémentaires, de l'évolution sous thérapeutique.

Les stratégies thérapeutiques découlent de l'évaluation sanitaire. Elles sont incluses dans les compétences de la commission des médicaments (commission de la transparence) de l'HAS.

4.2. Introduction d'un nouveau médicament

Lors de l'introduction d'un nouveau médicament, les stratégies thérapeutiques sont adaptées en fonction de son SMR et de son ASMR.

Quatre cas sont alors possibles :

- médicament de première intention : il doit être utilisé dès le diagnostic. ; il peut éventuellement prendre la place d'un médicament plus ancien
- médicament de deuxième intention (ou de troisième, etc.) : c'est un recours en cas d'échec ou d'impossibilité d'emploi des médicaments de première intention
- équivalent : il peut être utilisé à la place de médicaments plus anciens, en première ou deuxième intention selon les cas ; il n'apporte rien de particulier par rapport à eux en termes d'intérêt thérapeutique (cf. 3)
- populations-cible particulières : il apporte un progrès thérapeutique pour une population particulière ; il doit être utilisé pour celle-ci. Il peut éventuellement être utilisé pour d'autres patients.

Les avis de la commission de la transparence comportent un paragraphe « stratégies thérapeutiques ». C'est là que la place du nouveau médicament est défini en tenant compte, en principe, de toutes les possibilités thérapeutiques, médicamenteuses et autres (chirurgie, radiothérapie, thermalisme, etc.) qu'elles soient prises en charge ou non par l'assurance maladie.

Commentaire : ce tableau est malheureusement pour la plus grande part théorique. Le problème est que la commission de la transparence travaille essentiellement nouveau produit par nouveau produit et est loin de fournir un corpus de stratégies thérapeutiques. Et pourtant, les stratégies thérapeutiques devraient guider, sans la contraindre, la pratique médicale. C'est tout le problème des référentiels.

5. REFERENTIELS

Les référentiels sont les documents de valeur reconnue auxquels le médecin peut se référer. Le respect de certains est d'ailleurs obligatoire. D'autres constituent simplement un guide pour la pratique médicale, relevant de ce que l'on peut appeler l'« état de l'art ». Leur valeur est très inégale, mais en cas de problème, ils servent de référence devant les instances

contentieuses ou judiciaires. Or, ces sources sont multiples et d'accès parfois mal aisé. Il ne faut donc pas que le médecin sous-estime l'importance et la difficulté de la question.

5.1. Nomenclature des référentiels

5.1.1. Référentiels officiels et obligatoires

Le classement des médicaments qui figure dans les RCP.

Les fiches d'information thérapeutique pour les médicaments d'exception, en cas de demande de remboursement.

Pour mémoire, les références médicales opposables (RMO), dans le cadre des soins aux assurés sociaux et du conventionnement médical, tombées en désuétude.

5.1.2. Référentiels officiels et contraignants

- Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP)

Ils ne sont pas obligatoires au sens strict, mais le médecin doit prescrire dans le respect de l'Autorisation de Mise sur le Marché dont ils font partie intégrante. S'en écarter est d'abord une erreur sanitaire et sera considéré comme tel en cas de contestation juridique, sauf justification. C'est ensuite contraire aux règles présidant au remboursement par l'assurance maladie et peut l'exposer aux foudres de celle-ci (sauf mention NR). Il est donc recommandé de ne s'en écarter que lorsqu'il est possible de justifier ce choix.

Ils sont facilement connus des médecins car ils figurent dans le dictionnaire VIDAL et dans les banques de données informatisées.

- Les Accords Contractuels de Bon Usage (ACBUS) qui relèvent de la convention médicale et ne concernent que les prescriptions aux assurés sociaux, c'est-à-dire pratiquement tout le monde (voir chapitre 5.7.). Leur non respect massif donne lieu à un rappel à l'ordre (sous forme, par exemple, d'un entretien confraternel) et éventuellement à des sanctions pouvant aller jusqu'au déconventionnement.

5.1.3. Référentiels officiels non obligatoires et non contraignants

- Les recommandations de l'HAS (qui hérite de celles de l'ANAES) et de l'AFSSAPS

Ce sont des stratégies thérapeutiques ou des monographies sur une classe de médicaments ou des conduites à tenir dans certaines circonstances. Elles découlent des évaluations des commissions de ces organismes ou de groupes *ad hoc* qui se basent surtout sur les essais cliniques publiés ou non. Elles souffrent de ce fait de leur éloignement de la pratique à laquelle leur présentation est rarement adaptée. Elles sont loin de couvrir toute la pathologie. Elles ne sont pas mises à jour en temps réel. Elles sont souvent ignorées des médecins ou négligées.

Elles sont surtout accessibles sur les sites informatisés des organismes rédacteurs.

- Les avis de la commission de la transparence pour les médicaments nouveaux

Ils doivent être remis au médecin lors de la visite médicale et ils figurent dans la base informatique de l'AFSSAPS. De par leurs destinataires et leurs objectifs, ils ne sont pas adaptés à la pratique médicale, même s'ils apportent des renseignements précieux à qui sait les lire.

- Pour mémoire, les fiches de transparence, monographies sur les classes de médicaments, élaborées par la commission de la transparence, ont malheureusement pratiquement été abandonnées (seules les fiches antibiotiques ont été revues depuis 1999).

5.1.4. Référentiels non officiels et non obligatoires

Tout ce qui paraît dont l'autorité et la valeur sont aussi variées que variables. On se demandera toujours quel locuteur parle et on essaiera autant que possible de trier le bon grain de l'ivraie. L'esprit critique le plus aiguisé est requis. On citera :

- la collaboration COCHRANE en se rappelant qu'il s'agit d'une compilation d'essais, mais dont les publications sont peu répandues
- les conférences de consensus qui valent ce qu'elles valent
- la revue indépendante PRESCRIRE qui a le double avantage de suivre l'actualité de coller à la pratique médicale ; en faisant la distinction entre esprit critique et esprit de critique.

5.2. Référentiels et pratique médicale

La première obligation pour un médecin est d'adopter l'attitude la meilleure possible pour son patient. Il lui faut donc connaître la (ou les) stratégie(s) thérapeutique(s) envisageable(s) (qui ne consistent pas uniquement dans la prescription de médicament), les cas où elle(s) s'applique(nt) et leurs intérêts respectifs.

Or les référentiels sont de significations et certainement de valeurs, très inégales. Leur multiplicité ne simplifie pas la tâche. Quant à leur validation, elle pose le problème de l'autorité légitime qui en a ou qui devrait en avoir la charge, les sociétés savantes, les comités de lecture des revues, les jurys de conférence de consensus, les groupes d'experts, les pouvoirs publics, les Agences, etc.

Un autre point de vue est la nécessité de pouvoir justifier cette attitude devant le malade, son entourage et éventuellement en cas de mise en cause contentieuse, déontologique ou judiciaire. Cette considération pousse à coller aux référentiels, ce qui est moins facile que cela ne paraît en raison de leur multiplicité, de leur inadaptation à la pratique et du temps nécessaire à leur consultation.

Et pourtant, aux prises avec ces multiples difficultés, le médecin ne peut qu'appeler de ses vœux une pharmacologie et une médecine scientifiques, fondées sur les performances.

CHAPITRE 5.9.

PUBLICITE, PROMOTION ET INFORMATION

1. PUBLICITE ET PROMOTION

On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris par le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments.

Le monde du médicament est un monde concurrentiel et cette concurrence fait largement appel à la promotion et à la publicité.

Les dépenses de marketing de l'industrie pharmaceutique sont considérables. En France, en 2004, les dépenses de promotion et de publicité de l'industrie pharmaceutique se sont élevées à 1 365 millions d'euros et le ratio de ces dépenses au chiffre d'affaires est de 12,3 %. Il est très variable selon les firmes, plus élevé en règle chez les étrangères (qui font relativement moins d'investissements et de recherche), moins élevé chez les françaises ou les petites. Ce qui compte en fait, c'est la valeur absolue ou l'effort consenti pour une classe ou un produit.

Un effort de modération prévu dans l'accord cadre entre l'Etat et l'industrie pharmaceutique, est mis en oeuvre à partir de 1993 dans les conventions en découlant.

L'industrie pharmaceutique est assujettie à une « taxe sur la publicité », au bénéfice de l'assurance maladie, assise sur la promotion faite en France pour les médicaments remboursables. En 2004, elle s'est élevée à 185 millions d'euros, soit 13,5 % des dépenses.

1.1. Vecteurs

1.1.1. Visite médicale

« La visite médicale a pour objet principal d'assurer la promotion des médicaments auprès du corps médical et de contribuer au développement des entreprises du médicament. Elle doit à cette occasion favoriser la qualité du traitement médical dans le souci d'éviter le mésusage du médicament, de ne pas occasionner de dépenses inutiles et de participer à l'information des médecins » (Charte de la Visite Médicale).

La Charte de la Visite Médicale a été conclue en 2004 entre le Comité Economique des Produits de Santé et le syndicat professionnel des laboratoires pharmaceutiques (LEEM) afin de fixer les règles du jeu. La HAS doit établir un référentiel de certification de son respect qui permettrait de labelliser les laboratoires.

Il est clair dans cette définition que la visite médicale est le démarchage des médecins par des « délégués médicaux », encore appelés visiteurs médicaux. Son premier objectif est donc commercial : elle a pour but d'accroître les ventes du laboratoire. La dimension sanitaire n'est

que seconde. La Charte vise à ce qu'elle soit positive alors que les effets pervers de la visite médicale ont souvent été dénoncés.

La visite médicale est placée sous le contrôle du pharmacien responsable de l'entreprise pharmaceutique qui doit s'assurer du respect de la réglementation, notamment en ce qui concerne les documents utilisés et la formation des délégués médicaux.

Ceux-ci doivent avoir suivi une formation réglementée (mais ne viennent pas forcément d'une profession de santé) et être titulaire d'une carte professionnelle. Ils sont salariés par un laboratoire pharmaceutique ou appartiennent à une entreprise spécialisée qui loue ses services à la demande, lors d'un lancement par exemple. Pour couvrir l'ensemble des généralistes, un réseau comporte une centaine de délégués.

Chaque visite comporte la présentation ou le rappel d'un ou d'un petit nombre de produits d'un point de vue pharmacothérapeutique, plus rarement économique. Elle s'appuie sur un « matériel de visite », montré mais non remis. Ce matériel doit être déposé auprès de l'AFSSAPS.

Pour tout médicament présenté, le délégué doit remettre au médecin une fiche signalétique comprenant le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), son classement éventuel, son prix de vente et le coût journalier du traitement, sa situation vis-à-vis du remboursement par l'assurance maladie et pour un nouveau produit, l'avis de la commission du médicament de la Haute Autorité de Santé (dite commission de la transparence). Il doit également remettre les documents jugés utiles par l'HAS, l'AFSSAPS et l'Institut National du Cancer.

La visite médicale n'opère pas au hasard. Elle est l'objet d'un gros effort de marketing car c'est l'instrument essentiel de la promotion pharmaceutique, celui qui influence le plus la prescription médicale. Les laboratoires procèdent aussi à un recueil d'informations professionnelles sur les médecins de manière à mieux orienter le démarchage.

Le Comité Economique des Produits de Santé peut plafonner le nombre des contacts de visite médicale pour certains produits (voir chapitre 5.7.).

La visite médicale est inversement une source de remontée d'informations précieuses pour le laboratoire, notamment pour la pharmacovigilance.

Commentaire : la visite médicale a été et est très critiquée. Si c'est le mode de promotion le plus efficace, c'est aussi le plus difficile à contrôler. Elle est d'abord une activité de nature commerciale, même si elle comporte une dimension sanitaire qui peut être à double tranchant. Un mal inévitable qui peut être un bien ?

1.1.2. Visite pharmaceutique

Elle concerne les médicaments non remboursables et non prescrits pour lesquels le conseil du pharmacien est essentiel. Au delà de la présentation scientifique, elle a un caractère nettement commercial.

1.1.3. Publicité

La publicité proprement dite consiste surtout en « annonces presse », parfois en brochures, dépliants, etc. Certains procédés sont en régression : publipostage, téléphone, fax, etc. D'autres ont l'avenir devant eux comme les écrans télématiques. C'est la partie visible de l'iceberg.

Des annonces, on doit rapprocher la « publicité rédactionnelle », sous forme d'articles, d'encarts ou de numéros spéciaux. Cette pratique est tout à fait licite si elle annonce la couleur. Sont par contre discutables, les articles de journalistes ou d'experts, inspirés par un

laboratoire sans que ceci soit explicitement mentionné, ainsi que les comptes rendus de réunions *ad hoc*.

La publicité agit plutôt comme élément de répétition et de rappel.

1.1.4. Réunions, congrès et études

Les laboratoires organisent ou sponsorisent de nombreuses réunions, séminaires ou congrès à propos d'un médicament, d'une classe pharmacothérapeutique ou d'une pathologie, auxquels les médecins sont invités. Les produits y sont naturellement présentés sous leur jour favorable. Cela peut prendre tous les aspects, du plus louable au plus discutable, du congrès de haute tenue scientifique aux prétextes à agapes. Les abus ont été nombreux et majeurs. Ils n'ont pas forcément tous disparu. La loi sur les « avantages » tente de les éliminer (cf. 2).

Les études post-commercialisation posent des problèmes envisagés par ailleurs (voir chapitre 5.3.). Le caractère promotionnel de beaucoup d'entre elles a été justement dénoncé. La réglementation actuelle vise à les restreindre.

1.1.5. Paradigmes

La création ou l'entretien d'un paradigme par le moyen de publications scientifiques, de congrès, de reprises médiatiques, est un excellent moyen pour créer une attente ou une mise en condition du corps médical ou du public vis-à-vis d'un médicament. D'une manière semblable, le relais par des « leaders d'opinion », nationaux ou locaux, est fréquemment recherché.

La modification des symptômes ou des seuils biologiques définissant certaines pathologies sont une arme puissante pour augmenter le nombre de patients relevant de certains médicaments.

On a même pu avancer que certains médicaments étaient en quête de maladies... qu'ils avaient trouvées.

Il y aurait souvent à regarder de plus près certaines opinions médicales « scientifiques ».

1.2. Contrôle

Le droit commun sur la promotion, la concurrence, la publicité mensongère, la publicité comparative, etc. s'applique évidemment au médicament. S'y ajoutent des règles particulières plus restrictives.

En principe, la publicité sur les médicaments :

- ne doit pas être trompeuse
- ne doit pas porter atteinte à la santé publique
- être conforme à l'autorisation de mise sur le marché
- favoriser le bon usage du médicament.

Le matériel de visite et les publicités doivent être déposés auprès de l'AFSSAPS. Le contrôle s'exerce *a posteriori*.

L'AFSSAPS s'appuie sur les avis d'une « commission de contrôle de la publicité et du bon usage du médicament ». Cette commission dispose réglementairement d'un droit de regard sur les publicités, mais aussi sur les pratiques promotionnelles, le déroulement des campagnes publicitaires et l'utilisation promotionnelle des médias. Elle élabore des recommandations de caractère général. Dans les faits, le contrôle porte surtout sur la publicité, même si théoriquement il intéresse l'ensemble de l'activité promotionnelle.

Les sanctions consistent en avertissements, suspensions, interdictions d'une publicité ou d'une campagne promotionnelle avec publication de la décision dans le bulletin officiel ou rectifications par les mêmes médias.

1.2.1. Médicaments non remboursables

En règle générale, la publicité est autorisée auprès du public. On parle de « médicaments grand public ».

Ils doivent comporter la mention « ceci est un médicament » et être accompagnés d'un message de prudence incitant à lire la notice et à consulter un médecin en cas de persistance des symptômes.

Il est interdit d'utiliser des attestations de guérison, d'évoquer l'absence d'effets indésirables et de faire état de certaines indications (maladies sexuellement transmissibles, cancers, tuberculose, diabète, etc.)

Toutefois, la publicité est réservée aux professions de santé (ici surtout au pharmacien) si la spécialité est listée ou à la demande du fabricant ou de l'administration. Il s'agit des « médicaments conseil », par référence au conseil du pharmacien.

1.2.2. Médicaments remboursables

La publicité est interdite auprès du public et n'est autorisée qu'auprès des professions de santé. En cas de dérapage, le CEPS peut décider de baisses de prix autoritaires sur le produit concerné.

Les publicités doivent comporter un certain nombre de « mentions légales » qui recourent le résumé des caractéristiques, le prix et la prise en charge.

2. AVANTAGES

2.1. Principes

Les professionnels, dans le choix qu'ils font d'un médicament ne doivent être guidés que par des considérations d'ordre exclusivement médical. En conséquence, tout avantage qui pourrait leur être consenti et qui serait de nature à influencer ce choix, est interdit.

2.2. Champ d'application

- professionnels concernés : médecins et, le cas échéant, les chirurgiens dentistes, les sages-femmes, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les orthophonistes, les orthoptistes, les pharmaciens
- entreprises concernées : laboratoires pharmaceutiques, mais aussi les sociétés de communication agissant pour leur compte.

2.3. Avantages interdits

Sont interdits, tous les avantages :

- en espèces : commissions, ristournes, remboursements de frais, etc.
- en nature : cadeaux, invitations, voyages d'agrément, etc.

Ceci concerne le professionnel, mais aussi ses proches et les associations dont il est membre.

2.4. Dérogations

Restent autorisés, sous réserve du respect d'une procédure particulière, un certain nombre d'avantages :

- avantages consentis à des organismes constitués de professionnels de la santé et n'ayant que des visées collectives
- avantages de valeur négligeable ayant trait à l'usage professionnel
- invitations personnelles ponctuelles de valeur limitée
- avantages à des fins de recherche et d'évaluation scientifique
- invitations et remboursements de frais pour participation à des colloques, à des séminaires, à de la formation médicale continue.

Dans tous les cas :

- il doit s'agir d'une activité réelle
- l'hospitalité doit être d'un niveau raisonnable, rester accessoire par rapport à l'objet la justifiant et ne pas s'étendre aux proches
- l'importance de la rémunération éventuelle ne doit pas être liée à celle de la prescription.

Tout avantage consenti dans le cadre d'une exonération, doit faire l'objet d'une convention entre le professionnel et l'entreprise. Celle-ci doit la soumettre au préalable au conseil départemental de l'ordre des médecins dont dépend le professionnel (éventuellement au conseil national si plusieurs conseils sont concernés). Après signature, ce dernier en envoie copie au conseil.

Les dispositions de cette loi sont contrôlées par l'inspection de la santé (DGS) et par l'inspection de la concurrence et de la consommation. Elles donnent lieu à des poursuites pénales.

3. ECHANTILLONS

Un laboratoire peut faire parvenir à un médecin des échantillons de ses spécialités. Toutefois, ceci n'est possible que sur demande écrite datée et signée du médecin, dans la limite de dix unités par an et par destinataire, sous la forme du plus petit conditionnement commercialisé.

Il est interdit de les remettre au cours de la visite médicale.

La remise d'échantillons est interdite pour les stupéfiants et lors des expositions à l'occasion de réunions ou de congrès.

4. INFORMATION

Pour utiliser judicieusement les médicaments, le médecin doit posséder des connaissances théoriques et pratiques ; c'est un des objectifs de la formation initiale. Mais, leur obsolescence, surtout en pharmacologie, est rapide et il est impératif qu'il les actualise en permanence. Ceci est moins facile qu'il n'y paraît malgré la multiplicité des sources ou peut-être à cause de celles-ci.

D'après une enquête IPSOS de février 2006, un médecin reçoit en moyenne 6 délégués médicaux par semaine pour une durée de une heure. 51 % des médecins se connectent à

Internet à des fins professionnelles, d'abord pour consulter les sites universitaires et les bases de données. Pour actualiser leurs connaissances, les médecins font appel dans l'ordre à la presse professionnelle (dite didactique par opposition à scientifique ; 55 % y consacrent une heure et plus par semaine), aux réunions et congrès, à Internet et à la visite médicale.

4.1. Expérience personnelle

L'expérience personnelle est faite d'éléments ponctuels ou d'impressions subjectives et n'est donc pas scientifique. Il en est de même de l'opinion d'un confrère et même d'un expert, tant qu'il n'apporte pas la preuve de ses allégations. Cette source est donc dépourvue de valeur objective, mais a bien sûr un fort impact psychologique. Son intérêt est surtout de mettre en éveil.

4.2. Environnement

Comme tout un chacun, le médecin peut être consciemment ou inconsciemment influencé par son environnement. Les médias, la pression sociale, la mode, etc. n'ont évidemment aucune valeur scientifique. Encore faut-il que le médecin se tienne au courant pour ne pas être pris au dépourvu ; la demande du malade qui en résulte est un élément à prendre en compte dans l'attitude thérapeutique qu'elle facilite parfois et complique souvent.

L'émergence d'Internet susceptible d'induire et d'argumenter la demande du malade, mais aussi d'influencer l'opinion du médecin, pourrait bien faire passer cette pression au premier plan. Or, on sait bien qu'Internet peut servir de vecteur à toutes sortes d'opinions fallacieuses et de manipulations intéressées, aussi bien qu'à la diffusion de données scientifiques, alors que nul ne sait comment canaliser et contrôler les informations y circulant. C'est certainement un des problèmes majeurs du proche futur.

4.3. Information directe

Le médecin peut se faire sa propre opinion à partir de publications d'essais ou d'études dans des journaux scientifiques à comité de lecture, de niveau et de notoriété reconnus par la communauté scientifique.

Ceci est fortement consommateur de temps, car outre la recherche des articles, la lecture doit être critique. En général, ces revues ne sont lues que par les spécialistes de la discipline ou de la question. Elles sont presque toujours en langue anglaise et, plus grave, de culture anglo-saxonne pas forcément adaptée à la pratique française.

Les résultats des essais sont des faits ponctuels, seules les revues générales parlent de stratégies thérapeutiques. Enfin, ces publications ne sont pas forcément à l'abri de toutes critiques scientifiques ni de toutes influences (un certain nombre d'affaires ont montré que les résultats des essais cliniques pouvaient être manipulés et que les comités de lecture étaient bien incapables de les déceler).

Les difficultés sont encore pires sur Internet.

Exploiter l'information directe est donc difficile et demande du temps disponible et une compétence propre.

4.4. Information indirecte

L'information parvient pour l'essentiel au médecin grâce à des intermédiaires :

- la visite médicale est sans doute la plus fréquente de ces sources d'information. Elle doit être considérée de manière critique et confrontée à d'autres, car il faut avoir conscience que c'est d'abord une action de promotion
- les revues médicales didactiques sont de qualité inégale. Si on fait la part des comptes-rendus de symposium, des publicités rédactionnelles, des positions de leaders d'opinion, tous vecteurs plus ou moins orientés, on peut, avec une fréquence variable selon les titres, trouver des informations et des mises au point utiles. L'abord critique reste de mise, car les ressources de ces revues proviennent en grande partie de la publicité
- les revues indépendantes vivent de leurs abonnements et ne comportent pas de publicité, ce qui ne veut évidemment pas dire qu'elles soient exemptes de tout préjugé ou influence, mais ce ne sont pas les mêmes. En France, la revue « Prescrire », principalement dédiée au médicament, est une référence, même si elle n'est pas idéologiquement neutre
- les ouvrages de base valent ce que valent leurs auteurs ! Leur gros inconvénient est leur obsolescence rapide
- les cours de pharmacologie des sites universitaires, plus ou moins complets, plus ou moins actualisés...
- les sources sponsorisées, brochures, ouvrages, réunions, séminaires, etc. sont à considérer avec circonspection. On y trouve de tout, du promotionnel ou du complaisant au sérieux ou au scientifique
- les conférences de consensus répondent à des questions pour lesquelles il n'existe pas de certitudes. Après avoir pris connaissance des données et entendu les experts, un jury de non spécialistes établit des recommandations. La rigueur dans l'application de la méthode en fait l'intérêt, ainsi que l'indépendance par rapport à l'organisateur : la valeur des conférences de consensus est ainsi très variable. Elles semblent passées de mode, peut-être parce que leur utilisation sans discernement a conduit à des résultats parfois contestables et surtout parce qu'elles ne sont pertinentes que dans des cas bien précis
- COCHRANE est une collaboration internationale d'experts qui procède à la synthèse par méta-analyse des essais contrôlés publiés et, en principe, aussi non publiés. La fiabilité des résultats dépend de celles des données et de la méthode. Les résultats sont assez peu diffusés. Idéologiquement, COCHRANE se rattache au courant de la Médecine Fondée sur les Preuves (voir chapitre 5.8.)
- les logiciels d'aide à la prescription et les bases de données informatiques ne valent évidemment que ce que valent leurs contenus. Les problèmes de fiabilité, de validation et de mise à jour sont essentiels. Tels qu'ils sont, ils rendent de grands services, mais ils doivent toujours être considérés avec réserve et ne pas être systématiquement crus sur parole ! Les projets de leur accréditation publique sont restés à l'état d'intentions.
- les monographies du dictionnaire VIDAL qui est l'ouvrage de base du prescripteur, reproduisent les RCP. Il est aussi disponible sur CD-rom et sur Internet. Il convient cependant de savoir qu'il s'agit d'une publication privée, non exhaustive, que les monographies sont des insertions publicitaires payantes et que leur conformité aux RCP n'est pas toujours aussi parfaite qu'on pourrait le souhaiter.

L'information pose un problème fondamental. On peut en effet considérer que l'essentiel de l'information vient du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. C'est lui qui a constitué, au moment de la commercialisation, le dossier qui est la seule source de

connaissance sur le médicament et tout en découle. Et en particulier le référentiel principal, le RCP. La polémique est récurrente sur les données et les essais non publiés (d'où l'institution d'un registre des essais cliniques).

Par la suite, il continuera à nourrir la connaissance sur le produit. D'autres informations indépendantes, des essais parfois, peuvent venir s'y ajouter, et d'autant plus que le temps passe. L'information initiale se corrige et se dilue, mais il faut souvent longtemps pour qu'elle soit remise en cause dans les référentiels, souvent faute d'éléments nouveaux scientifiquement forts.

Devant cette situation, on retiendra en pratique que :

- lors de l'apparition d'un nouveau médicament seuls des éléments scientifiques (résultant essentiellement d'essais contrôlés) permettent de situer son apport et sa place en thérapeutique. Mais, il ne s'agit là que d'une prévision
- seul son comportement dans la pratique courante permet d'en apprécier sa valeur réelle. Mais cette évaluation, par des méthodes scientifiques, n'est que rarement et lentement réalisée.

4.5. Formation médicale continue

La formation médicale continue (FMC) est venue en 2006 au terme de sa réorganisation. Elle « a pour objectif le perfectionnement des connaissances et l'amélioration de la qualité des soins et du mieux être des patients ainsi que l'amélioration de la prise en compte des priorités de santé ». Elle est obligatoire et le respect de cette obligation fait l'objet d'une validation. La formation médicale continue comprend donc deux volets, le perfectionnement des connaissances et l'évaluation des pratiques professionnelles. Le médicament est évidemment un enjeu essentiel pour la formation médicale continue.

Jusqu'à lors et malgré la multiplication des tentatives et des textes, la FMC mêlait le meilleur et le pire. Elle a même pu être qualifiée de « véritable fourre-tout apocalyptique ». L'information valait ce que valait la compétence et l'indépendance de ses auteurs (notamment par rapport à l'industrie pharmaceutique).

Les textes légaux et réglementaires ont créé un assez incroyable empilement de conseils et d'instances, nationaux et régionaux, qui s'ajoutent aux unions régionales de médecins libéraux, aux conseils de l'ordre, aux commissions médicales d'établissements, etc. Les interventions et les évaluations peuvent être confiées à des médecins habilités et à des organismes agréés, publics ou privés, à but lucratif ou non. Seul le temps pourra démontrer la pertinence et l'efficacité du système ainsi que sont indépendance par rapport aux intérêts de toutes sortes.

Commentaire : un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales de 2006 souligne les conflits d'intérêt dans la gestion du système, l'articulation floue avec l'évaluation pratique professionnelle, l'absence de pilotage efficace, les financements opaques, etc. Etant donnée l'importance de la FMC, il est souhaitable que la situation évolue. Cela n'empêche pas qu'il y ait de très bonnes actions de FMC, le tout est de les repérer.

4.6. Information officielle

L'information officielle est très loin de former un tout cohérent et il peut même arriver que deux sources officielles soient en discordance. Elle se recoupe avec les référentiels (voir chapitre 5.8.).

4.6.1. Information des agences

- les communiqués de l'AFSSAPS sont accessibles sur Internet. Ils sont essentiellement relatifs à la pharmacovigilance (retraits de lots ou de produits, modifications de l'information)
- les recommandations de l'HAS (qui a pris la suite de l'agence nationale d'évaluation médicale, ANDEM) et de l'AFSSAPS
- les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et les mentions légales qui s'y ajoutent (prix, remboursement), figurent sur les publicités et sont remis (en principe) au médecin lors de la visite médicale. Ils apportent les informations pratiques les plus accessibles (en particulier grâce au dictionnaire VIDAL) et les plus utiles, mais ils ne sont qu'un document administratif (voir chapitre 5.4.)
- les avis de la commission de la transparence (HAS) sont publiés dans le bulletin officiel du ministère des affaires sociales (BOMAS) et doivent surtout être remis par les visiteurs médicaux lors de la présentation des nouveaux médicaments. Ne pas oublier qu'ils ne sont pas élaborés dans un but de pratique médicale
- les fiches d'information thérapeutique concernent les médicaments dits « d'exception » (voir chapitre 5.7.)
- les fiches de transparence sont des monographies sur une classe pharmacothérapeutique dont elles comparent les médicaments et offrent des stratégies thérapeutiques (elles comportent de plus des éléments économiques). Elles sont élaborées par la commission de la transparence, envoyées à tout prescripteur et théoriquement actualisées annuellement, mais ne sont pas exhaustives. Inégales, elles sont souvent de grande valeur, mais trop méconnues.
Elles n'ont pas été remises à jour depuis longtemps et semblent vouées à la disparition prises entre les RCP pour les produits et les recommandations pour les stratégies thérapeutiques, bien que leur objet ne soit pas exactement le même.

4.6.2. Information de l'assurance maladie

Elle passe par des communiqués, des lettres aux médecins ou des entretiens confraternels avec les médecins-conseils.

Elle concerne également les référentiels contractuels, ACBUS et RMO (voir chapitre 5.8.)

4.7. Consultations

Si le médecin désire un renseignement, il peut s'adresser au fabricant, au centre anti-poisons, au visiteur médical, au pharmacien, etc.

S'il désire un conseil pharmacothérapeutique sur une conduite à tenir ou un effet indésirable, il a à sa disposition le centre régional de pharmacovigilance qui a une mission de centre de renseignements et de consultations.

Il ne faut surtout pas hésiter à demander conseil.

Commentaires :

Le premier problème de l'information est celui de sa valeur. Elle est très inégale entre les vecteurs et même à l'intérieur d'un même vecteur. Il convient donc de garder toujours un esprit critique et de se demander qui parle à travers l'information.

Le problème de la validation de l'information est fondamental. Il n'est pas sûr qu'il soit totalement maîtrisé malgré les efforts faits. De plus, rares sont les informations totalement contrôlées et validées. Beaucoup ne le sont pas du tout et, entre les deux, la zone grise est immense...

Certaines informations émanent de données magouillées (comme l'ont montré pas mal d'affaires certaines dans le milieu industriel, d'autres dans le milieu scientifique). D'autres sont faussées par des biais de sélection et de présentation. Les essais dont on craint qu'ils soient négatifs ne sont pas effectués ou pas publiés... Ce qui ne veut pas dire que tout soit malhonnête, mais simplement qu'il faut être conscient de l'existence de problèmes d'ailleurs difficiles à régler.

Le deuxième problème est celui de la diffusion. Le médecin est noyé sous une masse d'informations, le bruit de fond est énorme. Faute de temps et, parfois, de compétences particulières, il n'est pas en mesure de trier le bon grain de l'ivraie. Comment alors identifier et diffuser une information de qualité sans tomber dans la directive officielle ?

Le troisième problème est de passer de l'information au comportement. Il ne suffit pas qu'une information soit disponible, ni même qu'elle soit reçue, pour qu'elle soit perçue et intégrée dans le comportement (voir l'exemple du tabac !)

Le quatrième problème est ensuite d'appliquer une information forcément générale au cas particulier d'un patient. C'est toute la difficulté de la médecine.

En conclusion, beaucoup de progrès ont été faits et depuis des siècles, pour donner à l'exercice médical des bases scientifiques. Pour le médicament, la pharmacologie clinique a apporté une révolution. Il est donc légitime de demander que le médecin tienne compte dans sa pratique des connaissances validées du moment. C'est d'ailleurs ainsi que les choses se passent dans la quasi-totalité des cas. L'est-il autant d'exiger son adhésion automatique à des normes et à des comportements ? Est-on si sûr qu'ils sont toujours incontestables et pertinents pour le patient ? Qui voudrait être soigné par un ordinateur ? Le risque maintenant serait la médecine presse-bouton basée sur des données que les scientifiques savent statistiques, souvent aléatoires et parfois incertaines.

VI PARTIE

POUR EN SAVOIR PLUS

CHAPITRE 6.1.

NOSOLOGIE

Classer les médicaments peut se faire de différentes manières. L'intérêt de chacune dépend en fait du but poursuivi.

1. CLASSIFICATION SELON L'ORIGINE

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine. On peut ainsi, par exemple, distinguer :

- les médicaments d'origine minérale
par exemple : les argiles
- les médicaments d'origine végétale
cette classification a été longtemps très importante, tant que les médicaments d'origine végétale ont dominé la pharmacopée. C'est ainsi que l'on peut considérer les médicaments de l'ergot de seigle, ceux des solanacées, des digitales (ou digitaliques), l'aubépine, la passiflore, etc. Cela va encore quand tous les produits issus d'une même famille botanique ont des indications similaires, beaucoup moins lorsqu'elles sont multiples et empêchent de rapprocher des médicaments de mêmes indications issus de plantes différentes. Ce point de vue est certes toujours intéressant pour le botaniste et le chercheur spécialisé, mais est peu pertinent pour le médecin
- les médicaments d'origine chimique
on va retrouver là la plupart des médicaments utilisés actuellement. On en vient alors à la nécessité d'une sous-classification. En fait, les médicaments d'origine chimique sont soit des composés de synthèse à partir de principes de chimie minérale, soit des composés de

semi synthèse c'est-à-dire des dérivés obtenus par synthèse chimique à partir de substances naturelles extraites de végétaux, de fermentation ou de tout autre procédé

- les médicaments d'origine animale

stricto sensu ils sont peu nombreux. Mais, un certain nombre de produits sont issus directement ou après extraction et transformation du corps humain : l'exemple majeur est celui des médicaments dérivés du sang. C'est là une catégorie tout à fait spécifique.

On peut aussi classer les médicaments selon les domaines physiologiques auxquels ils se rattachent ou les organes sur lesquels ils agissent. C'est ainsi qu'on considérera les hormones, leurs dérivés de semi synthèse et les substances de synthèse qui agissent sur les systèmes hormonaux, les neuromessagers et les substances qui s'y rattachent, les hormones locales et les eicosanoïdes, etc. Mais, on rejoint là la classification pharmacologique

- les médicaments issus des biotechnologies

ils prennent une importance croissante. Ils sont caractérisés par leurs procédés d'obtention (génie génétique, fermentation, etc.). Cette approche est importante aux points de vue industriel, réglementaire et sécuritaire. Elle l'est moins au point de vue médical.

Il est certes intéressant de disposer de principes actifs permettant d'atteindre des cibles inaccessibles par les approches classiques et, de plus, offrant souvent des garanties de sécurités supérieures. Mais, pour le clinicien le résultat compte plus que la nature du médicament.

2. CLASSIFICATION CHIMIQUE

La classification par séries chimiques est évidemment pertinente pour le chimiste et le pharmacien. C'est dans ce cadre que se placent les études structure – activité. Elle est utile au chercheur et à la découverte de nouveaux principes actifs.

Son inconvénient est d'être peu pertinente en pratique clinique. Dans la même série chimique, les dérivés présentent à des degrés divers de multiples effets pharmacologiques et des applications thérapeutiques parfois très différentes. Les sulfamides en sont un exemple typique : ils peuvent être anti-infectieux, diurétiques, antiparasitaires, urico-éliminateurs, etc.

3. CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

La classification pharmacologique est une classification par effet pharmacologique, donc par cibles et par mécanismes d'action. On la retrouve largement dans ce cours, par exemple, les IMAO, les parasympatholytiques, les inhibiteurs des phosphodiesterases, etc. Elle a le grand avantage d'être satisfaisante pour l'esprit car elle permet la compréhension des phénomènes et donc de la logique de l'utilisation des médicaments.

Ses limites sont en fait celles de la physiopathologie. Ce n'est que dans la mesure où celle-ci est connue et les cibles potentielles des médicaments identifiées que le classement par effet pharmacologique est rationnel. Or, c'est loin d'être toujours le cas ou tout au moins on travaille sur des hypothèses et non des certitudes.

Pour le médecin, la classification pharmacologique a l'inconvénient de rassembler dans une même classe des produits d'intérêts thérapeutiques différents et inversement de disperser dans plusieurs classes les médicaments destinés à traiter la même pathologie.

La classification pharmacologique est donc d'abord celle des pharmacologues. Elle est utile à ceux qui veulent comprendre la thérapeutique. Elle est par contre assez peu opérationnelle en médecine pratique.

4. CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE

La classification thérapeutique consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent. C'est ainsi que l'on aura comme « classes thérapeutiques » par exemple les antihypertenseurs (médicaments de l'hypertension artérielle), les antirhumatismaux (médicaments des rhumatismes), les anti-ulcéreux (médicaments de l'ulcère gastro-duodéal), les anticancéreux (médicaments du cancer), etc. C'est évidemment la classification la plus satisfaisante pour le praticien car elle est directement opérationnelle. C'est celle privilégiée par les traités de médecine et de thérapeutique.

Son inconvénient est de s'apparenter très vite à la recette de cuisine. Elle fait l'impasse sur toute compréhension des mécanismes d'action donc des incidences des médicaments dans la physiopathologie des maladies. Elle va avec une médecine presse bouton où le médecin est transformé en technicien supérieur qui applique passivement des procédures.

En réalité, la plupart des médicaments ne s'inscrivent pas dans une approche aussi simpliste. Leurs cibles sont souvent multiples et les effets d'une action sur une cible se limitent rarement à une seule conséquence. Comprendre ce qui se passe permet d'adapter la thérapeutique à chaque cas particulier, à prévoir ce qui va se passer et à anticiper les événements possibles.

Aussi indispensable qu'elle soit pour la pratique courante, la classification thérapeutique des médicaments est donc insuffisante.

5. CLASSIFICATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Pour le médecin, la classification usuelle doit être pragmatique. Elle doit être applicable dans la pratique médicale, mais dans une pratique intelligente. De ce fait la classification utilisée couramment est hybride. La plupart des classes sont définies à la fois par les effets pharmacologiques et thérapeutiques des médicaments ; ce sont les classes pharmacothérapeutiques.

La description classique des médicaments par classes que l'on trouve dans les traités (et dans ce cours) n'est pas homogène, certaines étant pharmacologiques, d'autres thérapeutiques, lorsqu'elles ne sont pas pharmacothérapeutiques. De ce fait, les recoupements sont nombreux, un même médicament pouvant appartenir à deux classes selon le critère de sélection et les renvois d'un chapitre à l'autre incessants. Les classes ne sont pas indépendantes mais corrélées.

A titre d'exemple, on trouvera ci-dessous les relations entre des classes des domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'immunité, etc.

Par définition, les anti-inflammatoires sont les médicaments qui diminuent les réactions inflammatoires. On distingue des anti-inflammatoires hormonaux (ou corticoïdes) et des anti-inflammatoires non hormonaux (ou AINS).

L'ensemble des anti-inflammatoires est inclus, mais uniquement pour une partie de leurs indications, dans la classe thérapeutique des antirhumatismaux, médicaments qui traitent les affections rhumatismales de toutes natures. On y trouve aussi les antirhumatismaux de fond (méthotrexate, anti TNF, etc.) et les antigoutteux (colchicine, urico-éliminateurs, etc.).

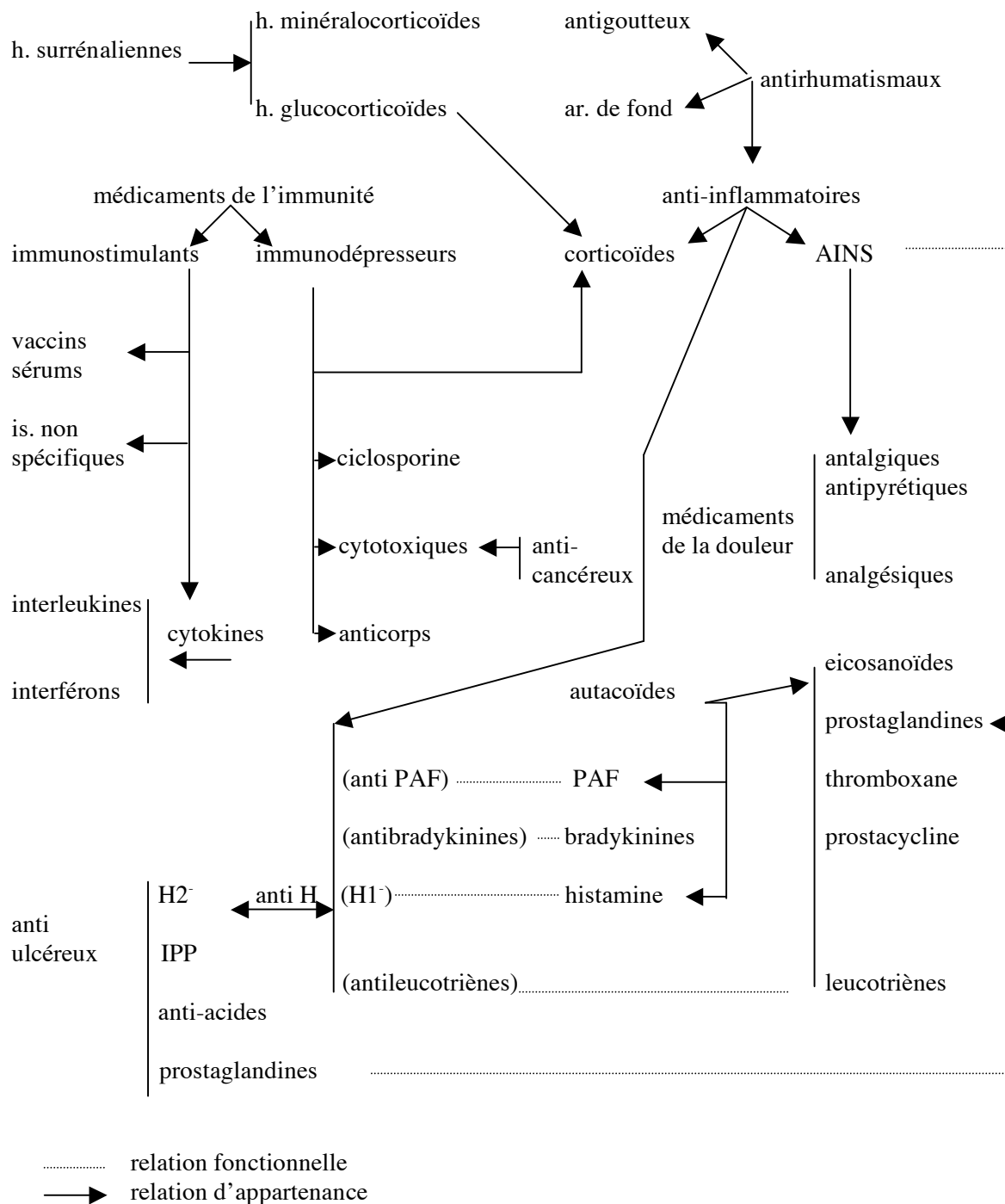


figure 6.1. : classes pharmacothérapeutiques (exemples).

Les AINS se confondent pratiquement avec les antalgiques-antipyrétiques, médicaments qui diminuent la douleur et/ou la fièvre. De ce fait, ils entrent dans la classe des médicaments de la douleur qui comprend aussi les analgésiques dont l'action sur la douleur est centrale.

Les corticoïdes sont apparentés chimiquement et pharmacologiquement aux hormones cortico-surréaliennes, ce qui explique nombre de leurs propriétés et de leurs inconvénients. Ils appartiennent aux classes des anti-inflammatoires, des hormones cortico-surréaliennes mais aussi des médicaments de l'immunité.

Mais l'inflammation s'accompagne de la libération de nombreux autacoïdes dont le PAF, la bradykinine et l'histamine. Bien que leurs antagonistes ne soient pas inclus dans la classe des AINS, ils s'opposent cependant à certaines manifestations de l'inflammation, ce qui justifie de les étudier ici (bien qu'ils puissent avoir bien d'autres effets pharmacodynamiques). Quant aux antihistaminiques, il s'agit ici des anti-H1 ; la classe des anti-histaminiques comprend aussi les anti-H2, eux-mêmes inclus par ailleurs dans la classe thérapeutique des anti-ulcéreux.

Parmi ces autacoïdes figurent les eicosanoïdes. Pour une part, le paragraphe précédent s'applique à eux. Mais ils ont, notamment les prostaglandines, bien d'autres effets ce qui les rattache à nombre de familles thérapeutiques (anti-asthmatiques, anti-ulcéreux, etc.) ou pharmacologiques (anti-agrégants, utérotoniques, etc.).

Les médicaments de l'immunité se répartissent en immunostimulants et immunodépresseurs. Les immunostimulants comprennent les immunostimulants spécifiques (vaccins et sérums), les immunostimulants non spécifiques et les cytokines (interleukines et interférons). Les immunodépresseurs incluent les cytotoxiques (qui font aussi partie des anticancéreux), les anticorps (à action spécifique), les corticoïdes (dont on a vu qu'ils constituaient aussi la sous-classe des anti-inflammatoires hormonaux) et des substances diverses mais importantes, comme la ciclosporine.

On voit sur cet exemple les difficultés et la complexité de toute classification des médicaments. En pratique, tout dépend de la pathologie à laquelle on s'intéresse, mais la connaissance pharmacologique permet de comprendre ce que l'on fait et surtout de prévoir l'existence d'effets secondaires ou indésirables.

CHAPITRE 6.2.

INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES AIGUES

1. ETIOLOGIE

Les intoxications médicamenteuses aiguës sont d'une extrême fréquence. Elles représentent 90 % des empoisonnements. Elles peuvent survenir en différentes circonstances :

- le suicide est la première cause (9/10 des intoxications médicamenteuses sévères). Il ne faut jamais laisser de médicaments en quantité importante à la portée des sujets déprimés
- les accidents se voient surtout chez l'enfant à la portée duquel on laisse traîner les médicaments. La réputation d'innocuité ou la banalité de certains, pourtant dangereux (aspirine), favorise la négligence
- les erreurs, de produits, de voies d'administration et surtout de posologies, sont une cause fréquente d'intoxication. Chez l'adulte, il est souvent difficile de les distinguer d'un suicide inconscient
- le surdosage thérapeutique provoque des intoxications de gravité variable. Y exposent surtout les produits de marge thérapeutique étroite.

Parmi les médicaments, ce sont les psychotropes qui causent la grande majorité des intoxications, 8 sur 10 au moins (hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques).

La voie d'administration, en particulier en cas de suicide, est presque toujours orale. L'inhalation est exceptionnelle. Les injections se limitent à des circonstances particulières (professionnels de santé, diabétiques).

Les suicides médicamenteux sont favorisés par certaines pratiques médicales et pharmaceutiques : conditionnements contenant de grandes quantités de médicaments, prescriptions établies pour de longues durées, autorisations de renouvellement des ordonnances, laxité dans la délivrance des produits réglementés.

Les poly-intoxications sont la règle plutôt que l'exception en cas de suicide. Elles grèvent lourdement le pronostic. Il en est de même de l'association à l'alcool.

2. DIAGNOSTIC

Le problème diagnostique est double : porter le diagnostic positif d'intoxication médicamenteuse ; identifier le (ou les) produit(s) en cause.

L'anamnèse est essentielle. L'interrogatoire du sujet permet de préciser les médicaments absorbés et leur quantité. Encore faut-il qu'il soit possible, que le sujet soit conscient, coopérant et sincère. La découverte des emballages, les récits des proches et des témoins, les lettres laissées par le suicidant, sont souvent les seuls éléments dont on dispose. L'enquête est

souvent délicate. Il importe cependant de la mener à bien et de transmettre les renseignements recueillis, aussi précis que possible, en même temps que le malade.

La clinique le plus souvent, n'apporte que peu d'éléments. Devant un coma sans signe de localisation neurologique, il faut aussi écarter un toxique endogène.

Les dosages biologiques sur le sang, les urines, le liquide de lavage gastrique, sont plus ou moins difficiles et longs. Seul un laboratoire spécialisé peut en pratiquer rapidement un nombre suffisant pour identifier d'une manière précise les toxiques les plus courants. Outre l'intérêt de déceler une association, les dosages sont surtout précieux pour fixer le pronostic et guider la thérapeutique.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1. Comas toxiques

Un grand nombre d'intoxications médicamenteuses, en particulier par les psychotropes, se manifestent par un coma dit toxique, de physiopathologie univoque.

3.1.1. Dépression centrale

L'atteinte du système nerveux réalise une dépression centrale qui se traduit par un coma plus ou moins profond, des signes EEG qui permettent d'en classer la profondeur et d'en suivre l'évolution, une dépression des centres du tronc cérébral (respiratoire, vasomoteurs, etc.).

3.1.2. Hypoventilation

L'hypoventilation est le symptôme majeur ; elle est due à la dépression du centre respiratoire et à l'encombrement broncho-pharyngé expliqué par la disparition de la sensibilité pharyngée et du réflexe de toux.

Peuvent s'y ajouter une atélectasie chez le sujet couché, une infection favorisée par la stase, un syndrome de MENDELSON de pronostic désastreux (fausse route des liquides digestifs acides dans l'arbre respiratoire et destruction du parenchyme).

Elle se manifeste par une anoxie et une hypercapnie. Elle entraîne l'aggravation de l'atteinte du système nerveux central par anoxie et une vasoplégie qui diminue aussi la perfusion cérébrale.

L'hypoventilation est donc au centre d'un cercle vicieux redoutable.

3.1.3. Vasoplégie

La vasoplégie cause une hypotension plus ou moins marquée et même un collapsus capacitif. Elle résulte de l'anoxie et de l'hypercapnie (donc de l'hypoventilation) et parfois d'une atteinte vasculaire directe par le toxique.

Elle entraîne une hypo-irrigation tissulaire, donc une anoxie cellulaire. Elle aggrave l'atteinte neurologique. Elle entrave le fonctionnement hépatique et surtout rénal (la sécrétion urinaire cesse en dessous d'une T.A. de 6), donc l'élimination spontanée du toxique.

Avec certaines substances cardiotoxiques, l'atteinte cardiaque peut aggraver le collapsus.

3.1.4. Complications

Des complications tardives peuvent venir grever le pronostic : infection pulmonaire, septicémies à germes Gram négatifs, accident de trachéotomie ou de réanimation, dénutrition, etc.

3.2. Atteintes viscérales particulières

Certains toxiques lèsent préférentiellement un organe et donnent des symptomatologies particulières :

- convulsions : elles provoquent une forte consommation cérébrale en oxygène et aggravent le pronostic des comas
- troubles du rythme cardiaque (avec ou sans collapsus cardiogénique) qui peuvent entraîner la mort par fibrillation ventriculaire. Les substances cardiotoxiques sont parmi les plus dangereuses
- tubulo-néphrite aiguë : due à l'action directe de certains toxiques sur le rein ou consécutives à une hémolyse. Le pronostic est en règle favorable, passé le cap de l'anurie
- hémolyses et méthémoglobinémies
- ictères graves : par nécrose hépatique massive, d'un pronostic désastreux.

4. TRAITEMENT

Les intoxications médicamenteuses aiguës sont des urgences médicales. Elles doivent être traitées dans un centre spécialisé.

Le rôle capital du médecin praticien est de maintenir le malade en survie jusque-là.

4.1. Antidotes

On appelle « antidotes » des antagonistes capables de neutraliser les poisons. Il existe très peu d'antidotes vrais, spécifiques d'un médicament.

Les antidotes traditionnels sont discutables lorsqu'ils ne risquent pas d'être nocifs (lait qui favorise l'absorption des produits liposolubles).

Les excitants centraux sont dangereux en cas de coma (ce sont des convulsivants qui augmentent les besoins cérébraux en oxygène). Leur utilisation aggrave le pronostic.

Le traitement est donc essentiellement physiopathologique.

4.2. Réanimation respiratoire

C'est la clef du traitement des comas toxiques. Elle doit être assurée en priorité. Elle doit rétablir une ventilation correcte ce qui permet de rompre les cercles vicieux : l'anoxie et l'hypercapnie régressent, l'oxygénation des tissus se rétablit. Ainsi, on peut attendre l'élimination du toxique.

Le malade sera placé en décubitus déclive, la tête penchée sur le côté. On mettra en place une canule de MAYO ou de GUEDEL et on s'assurera de la liberté du carrefour bucco-pharyngé en éliminant les mucosités (doigt, aspiration). Si le malade est dans le coma, l'assistance respiratoire sera assurée avec les moyens disponibles : bouche à bouche, ventilation au masque, éventuellement intubation et assistance instrumentale.

C'est la réanimation respiratoire qui à elle seule transforme le pronostic de ces intoxications.

4.3. Réanimation vasculaire

La vasoplégie se traite d'abord en traitant l'hypoventilation. S'il persiste cependant une hypotension et même un choc capacitif, on procédera au « remplissage » du malade par perfusions (plasma, sang, dextran, etc.).

Dans les cas sévères, on utilisera prudemment les vasopresseurs.

4.4. Elimination du toxique

Elle paraît logique. Cependant, étant donné l'efficacité de la réanimation symptomatique, elle ne doit être mise en oeuvre que si elle ne fait pas courir de risques supplémentaires au malade :

- vomissements provoqués : par attouchements pharyngés ou émétiques (apomorphine) ; intoxications par voie orale, malade conscient ; contre-indiqués si toxiques corrosifs ou dérivés pétroliers
- lavages d'estomac : par tube de FAUCHER, uniquement si le malade est parfaitement conscient et vu tôt (grave danger de fausse route) ou après intubation au centre de réanimation
- absorbants : le charbon est le seul absorbant recommandable après lavage gastrique, sauf exceptions (acides et bases forts, cyanure, sulfate ferreux, alcools)
- diurèse forcée : pour les toxiques s'éliminant principalement par les reins. Elle consiste à perfuser des quantités importantes de liquide (3 à 4 litres par jour) en partie hypertonique. Les liquides hypertoniques sont diurétiques et entraînent une diurèse abondante. Ce procédé nécessite une fonction rénale de bonne qualité et peut être dangereux chez les cardiaques et les hypertendus. Il convient d'exercer une surveillance attentive pour éviter le risque de surcharge (oedème aigu du poumon).
Dans le cas d'acides ou de bases faibles, il peut y avoir intérêt à alcaliniser ou acidifier les perfusions, ce qui diminue la réabsorption tubulaire (voir chapitre 1.5.)
- épuration extra-rénale : n'est justifiée que dans certains cas particuliers où les dangers qu'elle présente sont inférieurs à ceux de l'évolution spontanée.
Elle ne peut intéresser que des substances dialysables (PM < 600), peu fixées sur les tissus ou les protéines plasmatiques.
La dialyse péritonéale (moins efficace mais moins dangereuse) et le rein artificiel sont utilisés
- hémoperfusion par passage du sang sur colonne absorbante.

4.5. Cas particuliers

Les atteintes viscérales demandent un traitement approprié :

- | | |
|-------------------------|---|
| - troubles du rythme | monitoring |
| - convulsions | anticonvulsivants |
| - tubulo-néphrite aiguë | épuration extra-rénale |
| - ictère grave | aucun traitement efficace connu, hors la greffe |
| - infection | antibiothérapie adaptée |
| - méthémoglobinémie | bleu de méthylène, etc. |

4.6. Pronostic

Le pronostic dépend en définitive :

- de la nature du produit en cause
- d'une association éventuelle, facteur de gravité incontestable
- de la quantité absorbée
- du délai de l'intervention.

Si le praticien peut assurer la survie du malade jusqu'au centre spécialisé, le pronostic est actuellement souvent favorable.

| | | |
|----------------------------|----------------------|---|
| <u>Voir aussi :</u> | Chapitre 2.6. | Effets nocifs |
| | Chapitre 5.6. | Gestion des risques et pharmacovigilance |

CHAPITRE 6.3.**ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE**

L'allergie médicamenteuse est constituée par des réactions immunitaires liées à l'utilisation des médicaments.

C'est une modification qualitative de leurs effets consécutive à des administrations multiples. Le terme d'« hypersensibilité » est habituellement employé d'une manière synonyme.

1. SENSIBILISATION**1.1. Allergène**

Le responsable de l'allergie à un médicament peut être la substance active (ou l'une des substances actives en cas d'association), un métabolite (même à l'état de traces), une impureté, un excipient (colorant, édulcorant, etc.). Une des plus grosses difficultés du problème est d'identifier le vrai coupable. Bien des tests sont négatifs parce qu'effectués avec le principe actif et non l'allergène !

1.2. Mécanismes

La sensibilisation n'existe jamais à la première administration qui ne provoque donc pas d'effets indésirables (cette proposition doit cependant être corrigée par l'existence de sensibilisations occultes dues à la présence de médicaments ou de substances apparentées dans l'alimentation, les cosmétiques, les produits d'entretien, etc.).

C'est la répétition des administrations qui crée la sensibilisation. Elle peut rester silencieuse pendant un certain temps. La prise du médicament qui provoque l'accident clinique, porte le nom d'administration déclenchante ou déchaînante. La chronologie des événements peut être continue ou discontinue :

- dans le premier cas, l'administration déchaînante est la $n^{\text{ème}}$ d'un traitement continu. Le plus souvent l'accident survient vers le 9^{ème} jour, mais ceci n'a rien d'absolu
- dans le second cas, il existe un intervalle libre, pouvant atteindre plusieurs années, succédant à un premier traitement bien supporté. L'administration déchaînante est la première d'une reprise de la thérapeutique.

Les administrations discontinues sont plus sensibilisantes qu'un traitement prolongé. Les applications locales sur la peau ou les muqueuses sont plus sensibilisantes que les voies orale ou parentérale.

En principe, l'hypersensibilité une fois acquise est permanente et définitive, quoique pouvant parfois s'affaiblir à la longue.

Les médicaments ne sont que rarement des antigènes complets. Seuls peuvent se conduire ainsi ceux dont le poids moléculaire est élevé (hormones protidiques, vaccins, enzymes, etc.).

En général, les médicaments sont de poids moléculaire faible. La sensibilisation peut alors se produire de deux manières :

- le médicament joue un rôle d'haptène : il se fixe sur une protéine et c'est le complexe protéine-médicament qui est antigénique et contre lequel l'organisme réagit. Les accidents ne sont donc possibles que dans la mesure où le médicament est présent dans l'organisme
- le médicament modifie la structure d'une protéine de l'organisme et démasque des sites antigéniques. C'est contre ceux-ci que se fait la réaction immunitaire (auto-anticorps). Les accidents peuvent ici persister après la disparition du médicament.

Ces protéines peuvent aussi bien être plasmatiques (il s'agit alors de globuline plus souvent que d'albumine) que cellulaires (éléments figurés du sang, etc.) ou tissulaires (peau, etc.).

L'allergie médicamenteuse n'intéresse que certains sujets. Les causes de la sensibilité individuelle restent inconnues. On invoque des différences de métabolisme entre les sujets et la possibilité chez certains de se former des métabolites allergisants, mais cette explication reste toute théorique. Par contre, l'influence du « terrain » est incontestable : les allergies médicamenteuses surviennent volontiers chez des sujets « atopiques » polysensibilisés (asthmatiques, etc.).

1.3. Types de sensibilisation

Les réactions immunitaires aux médicaments appartiennent aux quatre types classiques :

- Type I : l'antigène réagit avec des anticorps réagiques (IgE) fixés sur les mastocytes. Ceux-ci libèrent le contenu de leurs granulations, surtout l'histamine responsable de la symptomatologie observée.

Remarque : ces hypersensibilités de Type I ne doivent pas être confondues avec les accidents d'histaminolibération (voir chapitre 3.9.). Certains médicaments (morphine, polymyxine, etc.) sont en effet capables de libérer l'histamine tissulaire dès leur première administration. Il ne s'agit donc pas d'un mécanisme immunitaire

- Type II : l'antigène résulte de la fixation de l'haptène (médicament, métabolite) sur un élément cellulaire. Les anticorps circulants, forment un complexe avec cet antigène. L'intervention du complément provoque la lyse cellulaire
- Type III : l'antigène et l'anticorps (IgG) forment des immunocomplexes qui se fixent sur les parois vasculaires. Il se forme une réaction inflammatoire aboutissant à une cicatrice définitive. Il s'agit donc d'une vascularite
- Type IV : il s'agit des réactions d'immunité cellulaire (réactions retardées). Elles sont provoquées par les lymphocytes thymodépendants sensibilisés au médicament. Ils forment des infiltrats capables de se développer au contact de l'antigène. Lorsque celui-ci est porté par des cellules, celles-ci peuvent être détruites.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

2.1. Manifestations générales

- choc anaphylactique : réaction générale brutale par libération massive d'histamine (type I) C'est la forme majeure. Il résulte le plus souvent d'une administration par voie parentérale, mais la quantité de produit injectée peut être minime (1/100 ml parfois).

Dans les formes majeures, l'issue fatale peut survenir en quelques minutes. La symptomatologie des différentes formes cliniques selon la gravité, est identique à celle des

cas provoqués par les autres étiologies, elle n'a rien ici de particulier (collapsus, bronchospasme, urticaire, oedème laryngé, arythmie, hyperpéristaltisme)

- **maladie sérique** : syndrome provoqué également par les sérums hétérologues, d'où son nom. C'est une réaction de type III (vascularite). Elle apparaît au bout d'une dizaine de jours. Son intensité et sa durée sont très variables.
Dans sa forme complète, elle comprend : fièvre, adénopathies, arthralgies, splénomégalie, éruption cutanée érythémateuse et prurigineuse. Dans les cas sévères, il peut s'y associer des lésions viscérales, rénales (glomérulonéphrite aiguë), myocardiques et même encéphalitiques. En règle, l'évolution se fait spontanément vers la guérison (sous réserve de l'arrêt du traitement).
Les formes dissociées sont d'une extrême fréquence. Dans le cadre des manifestations générales, on citera le « syndrome pseudo-infectieux » qui se traduit par une fièvre isolée, d'un diagnostic difficile avec la persistance éventuelle de l'infection qui a pu motiver la prescription initiale
- **oedème de Quincke** (oedème angioneurotique) : infiltration oedémateuse sous cutanée, en règle localisée. Typiquement, elle intéresse la face.
Les formes viscérales sont rares, mais peuvent être graves, en particulier l'oedème de la glotte, qui peut entraîner la mort par asphyxie.
- **lupus iatrogène** : reproduit la symptomatologie du lupus érythémateux disséminé (LED) ou lupoviscérite maligne. Les formes biologiques silencieuses (présence de cellules de HARGRAVES dans le sang, anticorps antinoyaux) sont les plus fréquentes, mais la symptomatologie clinique avec atteintes viscérales peut être complète. En principe, le lupus iatrogène est réversible avec l'arrêt du traitement (mais celui-ci peut avoir été révélateur d'un lupus latent) (Type III).

2.2. Manifestations viscérales

Les manifestations viscérales isolées sont rares. Elles sont souvent accompagnées de signes cutanés ou de fièvre.

Les atteintes des voies respiratoires consistent en des rhinites, type « rhume des foins », et surtout en dyspnées asthmatiformes. Les médicaments peuvent provoquer un symptôme asthmatique dont l'étiologie ne sera pas toujours facile à déceler (exemple : asthme aux anti-inflammatoires).

Les néphrites granulomateuses et les myocardites granulomateuses résultent d'infiltrations viscérales par des cellules inflammatoires (type IV). Elles sont exceptionnelles.

2.3. Manifestations hématologiques

- « **cytopénies immuno-allergiques** » : ce sont des lyses des éléments figurés du sang, par un mécanisme de type II.
Il s'agit donc de destruction périphérique. Elles n'intéressent qu'une lignée : purpura thrombopénique, agranulocytose, anémie hémolytique. Elles évoluent en « coup d'archet », apparition brutale et régression rapide dès l'arrêt du traitement (la présence du médicament est indispensable à la lyse). De nombreux médicaments peuvent les provoquer
- **anémie hémolytique** par auto-anticorps : elles sont plus rares et sont dues à des modifications des caractères antigéniques des hématies par le médicament.

2.4. Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont les plus banales de l'allergie médicamenteuse. Leur apparition doit faire soupçonner la sensibilisation et faire craindre la survenue d'un accident plus grave :

- érythème simple : rash de type varié, morbilliforme, scarlatiniforme ou mixte plus évocateur (type III)
- érythème noueux : efflorescences de « nouures », surélévations dermohypodermiques dures et érythémateuses (type IV). Les médicaments sont la première cause d'érythème noueux
- érythème marginé de MARFAN : plaque érythémateuse à progression concentrique. La partie active est périphérique et forme une zone érythémateuse découpée en « carte de géographie ». La partie centrale est plus pâle et desquame souvent. Cet aspect est très évocateur d'une étiologie médicamenteuse
- prurit : l'urticaire vrai, en petites plaques ou géant, est souvent labile
- érythème pigmentaire fixe : plaques urticariennes apparaissant à chaque administration avec la même localisation et s'estompant entre. A la longue, elle laisse une pigmentation. Ce syndrome est caractéristique d'une origine médicamenteuse (type IV)
- eczéma de contact : résulte de l'application directe sur la peau (ou une muqueuse) d'un médicament. Il n'a d'original que ses circonstances de survenue et sa localisation au point d'application. Dans certains cas (infirmiers, ouvriers de l'industrie pharmaceutique), il peut constituer une maladie professionnelle (type IV)
- toxidermies bulleuses d'aspects divers :
 - formes banales : bulles apparaissant sur un fond d'érythème (érythème polymorphe)
 - syndrome de STEVENS-JOHNSON : éruption bulleuse intéressant les cavités naturelles (ectodermose érosive pluri-orificielle)
 - syndrome de LYELL : il s'agit d'une épidermolyse généralisée. C'est une des formes les plus dramatiques de l'allergie médicamenteuse. La couche superficielle se clive spontanément et se décolle à la moindre pression (signe de NIKOLSKY) en grands lambeaux laissant le derme à nu. Les signes généraux sont ceux qui s'observent chez les grands brûlés (choc, infection, etc.). Le pronostic est désastreux. Le malade doit être placé dans un centre de brûlés.
Les médicaments sont actuellement la seule cause connue du syndrome de LYELL.

3. DIAGNOSTIC

Il s'agit d'un problème d'imputabilité (voir chapitre 4.6.)

3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic d'une allergie médicamenteuse est essentiellement clinique. Il repose sur l'aspect clinique des manifestations, la notion de prise de médicament, surtout si celui-ci est connu pour donner les troubles observés, la régression à l'arrêt du traitement. Aucun de ces critères n'est évidemment absolu.

3.2. Tests de provocation

Administration de faibles doses pour reproduire à minima, la symptomatologie. Ces tests apportent une (quasi) certitude. Sauf cas exceptionnel, à confier à un spécialiste averti, ils sont cependant à proscrire. L'importance de la réaction provoquée est en effet imprévisible quelle que soit la dose et le test peut être mortel.

3.3. Tests cutanés

Ils sont d'un intérêt limité, inconstants, parfois dangereux :

- les intradermo-réactions explorent le type I si on dispose de l'antigène réellement en cause. Mais elles ne sont pas toujours positives... et peuvent être dangereuses
- les épidermo-réactions ne sont positives que dans les réactions de contact de type IV
- les patch-tests ont surtout de l'intérêt dans les dermatoses de contact.

3.4. Tests d'immuno-hématologie

Mettent en évidence les allergies de type II dont ils reproduisent au laboratoire le mécanisme. On met en présence le médicament, les cellules intéressées provenant d'un donneur (leucocytes, plaquettes ou hématies), le sérum du malade (anticorps) ; ces trois éléments sont indispensables à la réaction. On observe alors selon les tests : la lyse des cellules, leur agglutination, ou la consommation de l'antiglobuline.

Ces tests sont inconstants. Les résultats sont d'autant plus fréquemment positifs qu'ils sont pratiqués précocement. A distance de l'accident, ils se négativent, bien que la sensibilisation persiste.

3.5. Tests *in vitro*

De nombreux tests (hémagglutination passive, test de dégranulation des basophiles pour la mise en évidence d'anticorps humoraux ; test de transformation lymphoblastique, test de formation des rosettes, test d'inhibition de la migration des lymphocytes pour la mise en évidence d'une sensibilisation cellulaire) sont complexes, de résultats inconstants sinon aléatoires. Ils sont pratiquement abandonnés.

Seule reste pratiquée la mise en évidence d'immunoglobulines IgE spécifiques : l'allergène supposé est fixé sur un support inerte. On utilise la méthode radio-immunologique (RAST) ou enzymo-immunologique (ELISA), mais ceci n'est possible que pour quelques médicaments.

On s'accorde en général pour considérer qu'un test positif est une forte présomption, tandis qu'un test négatif n'a pas valeur d'exclusion.

On n'oubliera pas enfin, que la démonstration d'une sensibilisation n'est pas toujours la démonstration d'une responsabilité dans un événement nocif. On peut très bien être sensibilisé comme en témoignent les tests de laboratoire et ne pas présenter de troubles à la réadministration du produit (ceci est même le cas général au cours de traitements par certaines substances : céphalosporines, méthyl dopa).

| | | |
|------------------------------|-----------------------|---|
| <u>A voir aussi :</u> | Chapitre 2.6. | Effets nocifs |
| | Chapitre 3.9. | Domaine histaminergique |
| | Chapitre 4.18. | Antihistaminiques H₁ |
| | Chapitre 4.22. | Corticoïdes |
| | Chapitre 5.6. | Gestion des risques et pharmacovigilance |

CHAPITRE 6.4.**PHARMACOGENETIQUE ET EFFETS NOCIFS**

Si la plupart des variations génétiques affectant le métabolisme ou les effets des médicaments sont sans importance clinique évidente, certaines peuvent entraîner des effets nocifs. Comme vu précédemment (voir chapitre 2.4.), on peut distinguer deux cas :

Gène silencieux

Seule l'administration du médicament révèle la présence d'un allèle particulier responsable de l'effet nocif.

Maladie génétique

Chez les malades atteints de certaines pathologies à déterminisme génétique, l'administration du médicament entraîne un effet nocif.

En clinique, on peut dans certains cas déterminer le phénotype ; encore faut-il en ressentir la nécessité.

Les listes qui suivent ne sont pas exhaustives. Deux exemples, ayant des conséquences cliniques, sont détaillés.

Pharmacogénétique, exemple 1 : acétylation

L'acétylation est une conjugaison (phase II du métabolisme des médicaments, voir chapitre 1.4.).

Elle s'effectue dans le cytosol des cellules hépatiques, mais non exclusivement. Elle intéresse les substances porteuses d'une fonction amine secondaire. Le donneur de radical acétique est l'acétyl-coenzyme A. La réaction s'effectue grâce à une enzyme, l'acétyltransférase :



Les principaux médicaments concernés sont :

| | |
|------------|-----------------|
| sulfamides | anti-infectieux |
| isoniazide | antituberculeux |
| dapsone | antilépreux |

Le problème génétique : l'activité de l'acétyltransférase est conditionnée par un gène unique pouvant exister sous la forme de deux allèles.

L'allèle récessif correspond à une activité faible : les homozygotes sont des « acétyleurs lents ». Le médicament s'élimine lentement. Les hétérozygotes et les homozygotes pour l'allèle dominant en une activité forte : ce sont des « acétyleurs rapides ». Le médicament s'élimine vite.

Gènes silencieux

| Mécanismes | Médicaments | Conséquences cliniques |
|--|---|--|
| Variations du taux d' <u>acétyltransférase</u> | isoniazide, sulfamides, hydralazine, procanamide | variation dans l'efficacité et la tolérance (lupus) (exemple 1) |
| Variations du taux de la <u>créatine phosphokinase</u> | halothane (et autres anesthésiques généraux) | hyperpyrexie maligne |
| Variations du taux des <u>pseudocholinestérases sériques</u> | succincurarium | paralysies prolongées (exemple 2) |
| Variations du taux de la <u>glucose 6 phosphate déshydrogénase</u> (G6PD), des hématies (déficit modéré) | très nombreux médicaments dont : antimalariques de synthèse, sulfamides, nitrofuradoïne, etc. | hémolyses aiguës modérées |
| Variations du taux de la <u>parahydroxylase</u> | phénytoïne | syndrome cérébello-vestibulaire |
| Variations d'affinité des <u>récepteurs hépatiques</u> | antivitamines K coumariniques | résistance au traitement |
| Syndrome du <u>QT</u> long | anti-arythmiques vasodilatateurs, etc. | torsades de pointe |
| Polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase | halothane méthotrexate | hépatites augmentation de la toxicité (tube digestif, plaquettes) |
| Polymorphisme du gène <u>D2</u> | halopéridol | |

Maladies génétiques

| | | |
|--|---|--|
| Absence de catalase <u>acatalasie</u> | eau oxygénée | nécrose |
| Variations du taux de la <u>glucose 6 phosphate déshydrogénase</u> (déficit profond) avec anémie hémolytique chronique | comme précédemment plus chloramphénicol, fèves... | hémolyses aiguës graves |
| <u>Porphyries</u> | barbituriques sulfamides | troubles digestifs psychiatriques et neurologiques |
| <u>Diabète</u> | diurétiques sulfamidés | hyperglycémie |
| <u>Goutte</u> | diurétiques sulfamidés | hyperuricémie |
| <u>Méthémoglobinémie congénitale</u> | sulfamides | méthémoglobinémie massive |
| <u>Dyshémoglobinoses H et Zurich</u> | sulfamides | hémolyse |
| <u>Syndrome de l'angle aigu</u> | parasympatholytiques | glaucome |

Le problème thérapeutique : dans le premier cas, l'activité du médicament est prolongée, mais il peut s'accumuler. Dans le second cas, elle peut être insuffisante. Selon l'individu, un ajustement des doses peut être nécessaire.

Le cas de l'isoniazide : la demi-vie d'élimination de l'isoniazide varie entre environ 1 heure chez les acétyleurs rapides et 3 heures chez les acétyleurs lents. Chez ces derniers, la toxicité directe de l'isoniazide peut en cas d'accumulation se manifester par des polynévrites. A l'inverse, les acétyleurs rapides sont moins exposés au risque de polynévrites, mais à doses égales, le médicament risque d'être inefficace.

Pour ajuster la posologie qui peut varier de 3 à 10 mg/jour, on administre une dose test et on suit la décroissance plasmatique de la concentration en isoniazide. On peut ainsi connaître l'appartenance de malades à l'une des sous-populations et ajuster la dose en fonction de la demi-vie.

N.B. : l'acétyl-isoniazide est elle-même transformée partiellement en acétylhydrazine. Celle-ci est toxique pour les cellules hépatiques. Or, cette transformation est inductible. Si on administre en même temps un inducteur enzymatique (par exemple la rifampicine, autre antituberculeux), les défenses du foie peuvent être débordées et on peut avoir une hépatite. Les acétyleurs rapides sont plus exposés que les lents à cet accident.

Pharmacogénétique, exemple 2 : pseudocholinestérases

Les pseudocholinestérases sont des enzymes plasmatiques. Elles provoquent une hydrolyse (phase I du métabolisme des médicaments) de certains esters.

Ces enzymes sont dépendantes d'un gène unique, qui peut exister sous forme d'au moins trois allèles. L'allèle dominant est dit typique et se rencontre chez la plupart des individus. L'hydrolyse est chez eux extrêmement rapide (quelques minutes). L'homozygotie pour un allèle récessif est rare (de 1/2 500 à 1/170 000 selon les sources). Dans ce cas, l'hydrolyse pour ces enzymes "atypiques" est lente et la présence dans l'organisme du médicament actif est prolongée (quelques heures).

Le cas du succincurarium (cf. chapitre 4.7.) : le succincurarium ou succinylcholine, ester double de la choline et de l'acide succinique, est hydrolysé dans le plasma avec perte de son activité. C'est un curare qui entraîne une paralysie musculaire. Il est utilisé en anesthésiologie pour obtenir un relâchement musculaire de courte durée, son action cessant dès l'arrêt de l'administration.

En cas de cholinestérases atypiques, la paralysie se prolonge et il peut apparaître une paralysie respiratoire nécessitant une ventilation pendant plusieurs heures. Ce cas peut être dépisté par un test préalable *in vitro* à un inhibiteur spécifique de la cholinestérase typique, la dibucaïne.

| | | |
|------------------------------|----------------------|--|
| <u>A voir aussi</u> : | Chapitre 2.5. | Variations des effets ; variations des réponses |
| | Chapitre 2.6. | Effets nocifs |

CHAPITRE 6.5.**PHARMACODEPENDANCE****1. DEFINITIONS**

Des définitions des états de pharmacodépendance ont été élaborées par différents organismes. Elles visent autant les substances et leur capacité de provoquer des dépendances que le diagnostic individuel.

SYNDROME DE DEPENDANCE (CIM 10)

Au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois :

1. désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho-active
2. altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation
3. survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet arrête ou réduit l'utilisation de la substance, comme en témoigne la présence de symptômes de sevrage, caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes du sevrage
4. mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose
5. préoccupation par l'utilisation de la substance comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets
6. poursuite de la consommation de la substance psycho-active malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.

L'association américaine de psychiatrie élabore une classification des pathologies mentales, le « *diagnostic and statistical manuel of mental disorders* », plus connu sous l'abréviation de DSM IV, qui permet l'harmonisation des concepts en psychiatrie dans une perspective entièrement anglo-saxonne, ce qui est aussi contestable que pratique. Le DSM IV distingue le syndrome de dépendance du syndrome d'abus.

SYNDROME DE DEPENDANCE, DSM IV

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
2. sevrage, caractérisé par l'une des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - b. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
3. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue
4. il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
5. beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets
6. des activités sociales, professionnelles ou de loisir importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
7. l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

SYNDROME D'ABUS, DSM IV

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de dépendance à une substance.

Ces définitions ont surtout un intérêt opérationnel pour le spécialiste ou le statisticien. Elles n'apportent pas grand-chose de plus par rapport à celle de l'OMS (1959) quant au fond. Il suffit de retenir que les pharmacodépendances comportent trois composantes et que l'on parle d'abus de consommation lorsque seule la composante psychique est présente.

Depuis quelques années, le terme addiction remplace de plus en plus celui de dépendance. Il suffit de remplacer le terme « substance » par celui de « comportement » dans les définitions précédentes. Le concept d'addiction est donc plus large que celui de pharmacodépendance à une substance. Des exemples classiques d'addiction sans substance sont le « jeu pathologique » (jeux d'argent, casino, jeux de rôle, jeux en réseau, etc.), le sport intensif, etc.

2. TROIS COMPOSANTES

2.1. Dépendance psychique

La dépendance psychique est la caractéristique constante de la pharmacodépendance.

C'est le désir de renouveler régulièrement les prises afin de retrouver les sensations agréables qui les accompagnent, engendrant un comportement de recherche active. C'est plus qu'une envie, une nécessité. Son intensité est cependant variable. A l'extrême, elle est irrésistible, pouvant pousser le sujet au délit et même jusqu'au meurtre pour se procurer la substance.

A l'inverse, elle peut dans d'autres cas, être vaincue par un effet de la volonté. C'est ce déterminisme psychique qui fait l'originalité de la pharmacodépendance.

2.2. Dépendance physique

La dépendance physique se caractérise par un état pathologique lorsque les effets de la substance disparaissent. C'est le « syndrome de sevrage », encore appelé « état de manque ». Son intensité est très variable. Il peut, pour certaines substances, mettre en jeu la vie du sujet; mais il n'existe pas pour toutes.

2.3. Tolérance

La tolérance est la diminution progressive des effets avec la répétition des prises. Elle ne porte pas également sur tous. Mais l'estompement progressif des sensations recherchées entraîne l'augmentation progressive des doses. Celles-ci peuvent atteindre ainsi des quantités bien supérieures aux doses mortelles pour le sujet non préparé. L'importance et la rapidité de l'installation de la tolérance sont très variables selon les substances. Certaines n'en donnent pas ou peu.

| | Dépendance Psychique | Dépendance Physique | Tolérance |
|--|----------------------|---------------------|---------------------------------|
| Opiacés | +++ | ++ | +++ |
| Barbituriques | ++ | +++ | + |
| Alcool | ++ | +++ | ++ |
| Cocaïne | ++ | 0 | 0 |
| Khat | + | ? | 0 |
| Amphétamines | ++ | ? | ++ |
| LSD | + | ? | +++ |
| Cannabis | + | ? | ? |
| Benzodiazépines et assimilés (zopiclone, zolpidem) | ++ | ++ | ± (zopiclone, zolpidem : ++) |

3. CLASSIFICATION DE LA PHARMACODEPENDANCE

La pharmacodépendance intéressant un très grand nombre de substances, médicamenteuses ou non, nous ne parlerons que des principales. Très schématiquement, on peut classer les substances entraînant une dépendance en trois grandes catégories.

3.1. Sédatifs

3.1.1. Opiacés

La dépendance psychique est maximale, le syndrome de sevrage marqué et la tolérance très rapide à se développer. Ce dernier point est particulièrement dramatique et oblige assez rapidement le toxicomane à s'administrer des doses considérables. Les problèmes d'approvisionnement qui en découlent sont un des facteurs majeurs de désinsertion sociale et de marginalisation du toxicomane.

Les produits utilisés sont soit l'héroïne, soit différents médicaments opiacés (morphine, codéine, oxycodone, fentanyl, etc.). La voie d'administration de l'héroïne est classiquement intraveineuse (génératrice du « flash » mais aussi de nombreuses contaminations virales -VIH, hépatite B, hépatite C, etc.-, d'accidents septiques et toxiques en particulier en cas de « coupage » par un excipient artisanal -talc, ciment, etc.-) mais de plus en plus souvent inhalée ou fumée. Des médicaments opiacés sous forme de comprimés (buprénorphine, morphine) sont parfois injectés par voie intraveineuse (avec tous les risques septiques ou d'embolisation que cela comporte) ou fumés.

Les agonistes opiacés ont en commun le risque de dépression respiratoire (mort par surdose à l'héroïne).

Une spécialité ancienne à base de codéine, le NEO-CODION® (officiellement spécialité antitussive), est encore parfois utilisée (par voie orale) par des sujets dépendants aux opiacés, lorsqu'ils ne peuvent se procurer d'autres opiacés. Le NEO-CODION® a donc été, avant l'heure, le premier « traitement de substitution », en automédication et a même permis à certains sujets d'abandonner l'héroïne.

L'opium est également utilisé par voie orale (sous forme de décoction de pavot ou « rachacha »).

La dépendance est croisée entre les différents opiacés. Le pouvoir toxicomanogène varie dans le même sens que le pouvoir analgésique. Par contre, l'administration d'un morphinolytique (antagoniste opiacé), qu'il possède (nalorphine) ou non (naloxone, NARCAN®), une activité intrinsèque pour les récepteurs opiacés, provoque immédiatement un syndrome de sevrage chez le sujet dépendant.

Les traitements de substitution visent à remplacer l'opiacé, en général l'héroïne, par un dérivé d'action suffisamment longue, ce qui évite un syndrome de sevrage et permet une réduction des risques (diminution du risque infectieux, réinsertion sociale, etc.) au moins à terme. Il s'agit de la méthadone et de la buprénorphine (SUBUTEX® et génériques). Pour être utiles, ces produits doivent être utilisés selon des modalités rigoureuses (telles que définies par la Direction Générale de la Santé et l'assurance maladie).

3.1.2. Barbituriques/Alcool

Ces deux substances réalisent un même type de pharmacodépendance. La triade est complète, dominée ici par une forte dépendance physique. Le syndrome de sevrage peut être grave : *delirium tremens* chez l'alcoolique et état convulsif généralisé avec les barbituriques

accompagné d'un délire hallucinatoire survenant entre le 2^{ème} et le 8^{ème} jour selon la demi-vie d'élimination du produit, après une période de symptômes mineurs (anxiété, insomnie, tremblements et parfois vomissements).

La tolérance plus modérée qu'avec les opiacés s'explique par les propriétés inductrices des enzymes microsomiales hépatiques, rémanentes après arrêt de ces produits. La tolérance aux barbituriques s'observe aussi bien dans les toxicomanies que dans les indications « thérapeutiques » comme hypnotiques, ce qui a justifié, avec l'extrême gravité de l'intoxication aiguë, leur abandon dans cette indication.

Notons enfin que l'association barbiturique-alcool, très synergique, est souvent utilisée par les polytoxicomanes en manque, sous la forme d'une dose d'un barbiturique d'induction rapide (type séco ou pento-barbital) pris avec un alcool fort.

3.1.3. GHB (*gamma hydroxy butyrate*)

Il s'agit d'oxybate de sodium, parfois utilisé pour se doper (comme anabolisant), pour le bien-être, mais surtout en usage festif. Il peut entraîner une dépendance physique avec syndrome de sevrage en cas de consommation régulière. La fabrication est généralement artisanale, ce qui explique les accidents de surdosage fréquents (dépression respiratoire, coma, parfois convulsions, le plus souvent d'évolution favorable). Il est surtout connu sous le nom de « drogue du viol », dans le cadre d'utilisation criminelle.

En thérapeutique, l'oxybate de sodium est utilisé par voie intraveineuse comme anesthésique (Gamma-OH®, réserve hospitalière) et plus récemment dans le traitement de la cataplexie dans la narcolepsie, par voie orale (XYREM®, liste des stupéfiants).

3.1.4. Benzodiazépines et apparentés

Il s'agit de la pharmacodépendance probablement la plus répandue en France, mais surtout celle qui est le plus souvent induite par une prescription médicale, peut être justifiée à un moment donné, mais trop souvent renouvelée et pérennisée sans motif réel. Devant ce problème majeur de santé publique, la durée de prescription des benzodiazépines a été limitée il y a plusieurs années (4 semaines pour les benzodiazépines hypnotiques, 12 semaines pour les anxiolytiques), sans que cette mesure n'ait eu d'effet positif (durée de prescription ne veut pas dire durée de traitement). Par ailleurs, une benzodiazépine dont l'indication n'est ni l'anxiété, ni l'insomnie mais l'épilepsie, le clobazam, n'est pas soumise à la réglementation des hypnotiques et anxiolytiques. Largement prescrite hors AMM, elle est devenue très accessible au marché noir depuis le durcissement des conditions de prescription et délivrance du flunitrazépam (ce dernier était la benzodiazépine préférée des polytoxicomanes).

Deux molécules commercialisées comme hypnotiques et apparentées aux benzodiazépines, le zolpidem et la zopiclone, parfois considérées comme moins à risque de dépendance que les benzodiazépines, sont parfois l'objet d'une consommation massive, certains sujets consommant 40 à 60 comprimés par jour, voire plus.

Pas toujours considérée comme une pharmacodépendance à part entière, la consommation au long cours de benzodiazépines entraîne une dépendance psychique et physique forte. La tolérance est rare en thérapeutique, beaucoup plus fréquente chez des sujets polytoxicomanes. Le sevrage est très difficile et prend beaucoup de temps.

La prévention de la dépendance aux benzodiazépines passe par une prescription rationnelle : ces médicaments ne peuvent en rien résoudre les problèmes de fond et ne sont qu'une aide momentanée pour un malade. Leur efficacité a fait leur succès ainsi que leur profil de sécurité, car il s'agit de médicaments peu dangereux en cas de prise massive, sauf en cas de terrain à risque (malade âgé, insuffisance respiratoire, etc.).

3.1.5. Autres sédatifs

On peut également citer, parmi les molécules sédatives pouvant entraîner une pharmacodépendance le glutéthimide, l'hydrate de chloral, le méprobamate, la méthaqualone, etc.

3.2. Stimulants

3.2.1. Cocaïne

Lorsque l'on parle de cocaïne sans autre précision, il s'agit de chlorhydrate de cocaïne. Elle entraîne peu de dépendance physique ou de tolérance.

La brièveté de son action oblige cependant à des administrations répétées pour maintenir les effets stimulants psychiques et euphorisants. Non absorbée par voie digestive, elle est utilisée par voie intraveineuse ou, le plus souvent, en prise nasale (*sniff*) (par cette voie, en cas d'utilisation prolongée, on note souvent des destructions importantes de la cloison nasale à mettre en rapport avec la forte basicité du produit).

En raison de ses propriétés fortement vasoconstrictrices (c'est un sympathomimétique), la cocaïne peut être à l'origine d'accidents vasculaires artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique) ; elle est également dangereuse au cours de la grossesse, car elle peut provoquer de multiples lésions d'infarctus cérébral chez le fœtus, ainsi qu'une mauvaise perfusion placentaire. Longtemps d'utilisation quasi-exclusive dans des milieux « branchés » et/ou intellectuels, la consommation de cocaïne est de plus en plus répandue en France et en Europe.

Depuis plusieurs années, la cocaïne est utilisée aussi sous forme de base, elle est alors fumée et plus connue sous les noms de « caillou » ou de « crack ». Son utilisation reste très limitée en France (sauf dans quelques quartiers parisiens et aux Antilles) ; la tolérance est importante et de développement rapide, entraînant une désocialisation rapide.

3.2.2. Amphétamines

La toxicomanie amphétaminique est certainement une des pires qui soient. En utilisation orale ou intraveineuse (sensation de « flash » intense), la dépendance psychique est forte, amenant rapidement le sujet à un état de dégradation physique intense du fait des propriétés pharmacodynamiques de la molécule (suppression des sensations de besoin de sommeil et de faim). La tolérance est également marquée, assez rapide à se développer, mais n'intéresse que certaines propriétés du produit, les effets psychiques recherchés notamment ; par contre, pour l'action anorexigène elle semble moins nette. Il s'agit d'une toxicomanie rarement isolée. Le sujet passe par des périodes d'hyperactivité psychique, avec absence quasi totale de sommeil (le « *speed* ») de quelques jours pendant lesquels il s'administre des doses sans cesse croissantes jusqu'à effondrement somatique marqué par un ou deux jours de sommeil avant de recommencer une nouvelle « course ».

Les substances concernées sont des psychostimulants à base d'amphétamine ou de ses dérivés. Les amphétaminiques sont assez facilement accessibles au marché noir (notamment la métamphétamine).

Des dérivés amphétaminiques utilisés en thérapeutique font l'objet de précautions spéciales (liste des stupéfiants, prescription restreinte à certains spécialistes). Il s'agit de la dexamphétamine (disponible en autorisation temporaire d'utilisation), du méthylphénidate (RITALINE®, liste des stupéfiants), du modafinil (MODIODAL®, prescription restreinte).

D'autres dérivés amphétaminiques utilisés en thérapeutique sont plus facilement accessibles : benfluorex (MEDIATOR®), amfébutamone (rebaptisée bupropion, ZYBAN®). L'éphédrine

et ses dérivés sont également présents dans de nombreux médicaments « contre le rhume », ainsi que la phénylpropanolamine.

3.2.3. Autres stimulants

La nicotine, la caféine font également partie des substances stimulantes pouvant entraîner une dépendance. La noix de bétel, la yohimbine sont peu utilisées.

Un antidépresseur, retiré du marché en 1999, l'amineptine (SURVECTOR®), a donné lieu à de nombreux cas de pharmacodépendance. La tianeptine (STABLON®) s'en rapproche.

Le khat (dont le principe actif est la methcatinone) est de consommation courante dans certains pays (Corne de l'Afrique, Yémen), mais pratiquement inconnue ailleurs (car les feuilles se consomment fraîches) ; cette pharmacodépendance se limite, classiquement, à la dépendance psychique.

3.3. Hallucinogènes

Leur utilisation est exceptionnellement régulière : ils sont surtout utilisés ponctuellement.

3.3.1. Acide lysergique (LSD)

Le chef de file des hallucinogènes est le LSD. Il est actif à des doses très faibles et est utilisé par voie orale (sur un sucre ou sucé sur un buvard). Les risques immédiats sont ceux d'une mort accidentelle, par défenestration par exemple (le sujet étant persuadé qu'il peut voler), par noyade, etc. Les risques sont également ceux d'une décompensation psychotique, de « *flash back* » (réapparition des hallucinations, à distance de la prise, alors que le produit est éliminé).

3.3.2. Cannabis

S'il s'agit bien d'une pharmacodépendance, on sait que son appréciation par la société est très controversée : autorisée ici, tolérée là, elle est illicite en France. Classiquement, la dépendance psychique est modérée ; il n'y a pas ou peu de dépendance physique ; la tolérance est discutée. Cependant, la teneur en principe actif du cannabis (tétrahydrocannabinol ou THC) a très fortement augmenté au cours des dernières décennies et les modes de consommation ont beaucoup évolué : actuellement de plus en plus d'utilisateurs réguliers de cannabis consultent dans des centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST) pour demander une prise en charge médicale. Les risques d'une forte consommation au long cours sont une démotivation (abandon des études, désintérêt, etc.), des troubles psychotiques (schizophrénie) et un risque cancérogène (beaucoup plus important que celui du tabac).

Le cannabis est utilisé sous trois formes : l'herbe, la résine (forme la plus répandue en France), l'huile (rarement). Il est principalement fumé (dans une cigarette ou une pipe à eau) Il est parfois absorbé par voie orale, après incorporation dans un gâteau (« *space cake* ») : il a alors une durée d'action beaucoup plus longue que lorsqu'il est fumé.

Bien que rangé dans la catégorie des hallucinogènes, il est peu hallucinogène lorsqu'il est fumé (à forte dose, par voie orale, cet effet est plus marqué).

Des dérivés cannabinoïdes font l'objet de recherche en vue du développement de médicaments agissant sur le système cannabinoïde.

3.3.3. Méthylènedioxymétamfetamine ou MDMA

La MDMA est beaucoup plus connue sous le nom d'ecstasy.

Son usage est surtout occasionnel et « festif », notamment d'événements ou manifestations de groupe, le plus souvent associés à de la musique (« *rave party*, *technival* », etc.).

3.3.4. Divers médicaments

Certains médicaments sont hallucinogènes : c'est le cas de tous les médicaments ayant de fortes propriétés atropiniques, qui peuvent induire délires et hallucinations s'ils sont pris à forte dose. Un médicament classiquement détourné de son usage pour ses effets hallucinogènes est le trihexyphénidyle (ARTANE®).

La kétamine est également hallucinogène. Son utilisation en anesthésiologie avait progressivement été abandonnée (en raison de réveil désagréable, avec sensation de dissociation), mais depuis quelques temps elle est de plus en plus utilisée (au nom de la lutte contre la douleur). La kétamine fait l'objet d'un usage festif fréquent (et est le plus souvent obtenue par cambriolage de cabinets vétérinaires).

3.3.5. Autres hallucinogènes

Parmi les autres substances hallucinogènes on peut citer la diméthyltryptamine (plus connue sous son abréviation de DMT), la phencyclidine (ou PCP), etc.

De nombreuses plantes et champignons ont également des propriétés hallucinogènes et sont souvent utilisés par des adolescents, car très facilement accessibles : c'est le cas du datura, des psilocybes (souvent appelés champignons hallucinogènes, qui contiennent de la psilocine et de la psilocybine), du peyotl (qui contient de la mescaline), etc. C'est aussi le cas de nombreuses plantes tropicales, d'utilisation traditionnelle par certains peuples (à la fois comme « remède » de médecine traditionnelle, mais aussi dans des rites de passage, dans les rituels religieux, etc.) : les plus connues sont le peyotl (Amérique centrale ; contient de la mescaline), l'ayahuasca (Amazonie), l'iboga (Afrique), etc. Des tentatives d'utilisation thérapeutique ont été faites (notamment dans des tentatives de sevrage de la dépendance à l'alcool, à l'héroïne, à la cocaïne, etc.) et un regain d'intérêt est très net actuellement dans les milieux « *New Age* ».

4. MODES DE CONSOMMATION

L'existence d'une pharmacodépendance ne peut se limiter aux propriétés pharmacologiques d'une substance et il est important de prendre en compte les modes de consommation.

L'usage simple est l'utilisation ponctuelle d'une substance, sans conséquences préjudiciables (médicales, sociales ou économiques). L'usage devient problématique quand l'utilisation, fréquente ou non, entraîne des conséquences (médicales, sociales ou économiques).

L'usage festif, fréquent, est l'utilisation ponctuelle ou répétée d'une ou plusieurs substances, « pour faire la fête », en groupe. Il peut s'agir d'un petit groupe ou d'un rassemblement de masse, avec plusieurs milliers de personnes, comme lors de « *rave parties* » ou de « *technivals* ». Dans ce cadre, il s'agit souvent de l'utilisation de différentes substances psycho-actives : *ecstasy*, cannabis, alcool, tabac, etc. pendant plusieurs jours, le tout accompagné de musique et de danse, avec parfois des substances sédatives (benzodiazépines, héroïne, etc.) pour reprendre le cours de la vie normale après un week-end. Ce mode de consommation, particulièrement répandu chez les jeunes, de tous milieux socio-culturels, peut être responsable de quelques accidents (parfois mortels) chaque année, largement médiatisés.

La polytoxicomanie est le type de consommation le plus habituel aujourd'hui chez les personnes correspondants à l'image stéréotypée du « drogué ». La consommation d'héroïne (ou de médicaments opiacés détournés) est la plupart du temps associée à une forte consommation d'alcool, de tabac, de cannabis et souvent à de la cocaïne, de l'ecstasy, des benzodiazépines à forte posologie, etc. D'autres problèmes se greffent parfois à cette polytoxicomanie : infections virales (VIH, hépatites virales), troubles psychiatriques graves, qui rendent encore plus complexe la prise en charge.

Un peu en marge de la pharmacodépendance, deux phénomènes méritent attention :

- le dopage, qu'il soit physique ou intellectuel, est largement répandu. Dans le milieu sportif, les « affaires » sont nombreuses et largement médiatisées, lorsqu'il s'agit de sport de haut niveau. Il ne faut pas occulter le fait que même dans le sport amateur ou de loisir, l'usage de produits dopants est aujourd'hui banalisé (vente par correspondance, sur Internet, etc.) et parfois inducteur de pathologies graves, voire de décès. Le dopage intellectuel soit d'appartenance à un milieu (artistique en particulier), soit pour faire face au stress professionnel et à la charge de travail, sont en fait très communs
- l'utilisation criminelle (ou soumission chimique), apparue en France dans les années 80, s'est largement répandue dans de nombreux pays. C'est l'utilisation d'une substance psycho-active, dans un but criminel ou délictueux (viol, meurtre, pédophilie, vol, escroquerie, détournement d'héritage, etc.). L'agresseur fait parfois partie de l'entourage de la victime et n'est pas toujours un inconnu rencontré dans un bar ou une boîte de nuit. Le plus souvent la substance est administrée à l'insu de la victime (dans une boisson, mais parfois dans un potage ou dans des aliments) ; parfois l'agresseur force la victime à prendre la substance sous la menace. La substance utilisée est généralement un médicament : benzodiazépine, neuroleptique sédatif, antihistaminique H1 sédatif, etc., mais parfois du GHB. Ces substances ont en commun d'être amnésiantes, du moins aux doses utilisées dans ce contexte (la victime a une amnésie antérograde, rendant pour elle difficile la reconstitution des faits et l'identification de l'agresseur).

Il est particulièrement important de penser à une utilisation criminelle devant un sujet confus, présentant une amnésie, en fonction du contexte, pour mettre en œuvre rapidement les mesures nécessaires (dépôt de plainte, consultation dans un service médico-judiciaire et dosages par un laboratoire agréé à la recherche de substances suspectes).

Outre les risques propres des substances psycho-actives, les risques de l'abus et de la pharmacodépendance sont aussi ceux de substances provenant d'un trafic clandestin, souvent international (il n'y a pas de Bonnes Pratiques de Fabrication chez les trafiquants !).

Pour les substances d'origine végétale (héroïne, cocaïne, cannabis, etc.), chaque intermédiaire entre le producteur et le consommateur, va essayer d'augmenter son profit en utilisant des produits de « coupage », parfois dangereux. La teneur en principe actif est éminemment variable, selon le nombre d'intermédiaires et peut expliquer des morts par surdose, en cas d'arrivage d'une substance pratiquement pure ou beaucoup plus fortement dosée que d'habitude.

Pour les drogues de synthèse, les teneurs en principe actif sont également très variables selon la qualité de la synthèse (parfois impurétés en quantités importantes) ou des ajouts de différentes molécules. Par ailleurs, la course au classement menée au plan international ou par certains pays incite les trafiquants à synthétiser de nouvelles molécules, afin de ne pas tomber sous le coup de la loi (si la substance n'est pas classée, le trafiquant ne s'expose généralement qu'à la saisie de la « marchandise »). Ceci explique certains cas d'accidents mortels survenus ces dernières années dans plusieurs pays européens, après la prise d'un ou deux « comprimés » vendus pour de l'ecstasy.

Il faut souligner que les problèmes de pharmacodépendance et d'abus sont fortement dépendants de phénomènes sociaux et culturels. Chaque pays à ses propres problèmes : cocaïne aux Etats-Unis, métamfetamine en Asie, etc. Chaque société admet un certain nombre de toxicomanies, plus ou moins bien considérées. Les exemples historiques montrent à quel point la liste en est variable. A l'heure actuelle, en France, l'alcoolisme et le tabagisme, à la fois encouragés et combattus, admis et réprouvés ont des conséquences considérables sur la santé publique. Le café peut également entraîner une pharmacodépendance, sans conséquences préjudiciables clairement démontrées.

Par ailleurs, dans un même pays, les consommations évoluent dans le temps, en même temps que la société. En France, l'héroïne a longtemps été considérée comme LA drogue n°1. Les politiques de prévention et de soins ont été pendant plusieurs décennies exclusivement orientées vers l'héroïne. Pendant la même période, d'autres consommations, parfois problématiques, apparaissaient, concernant un nombre infiniment plus grand de personnes (par exemple, consommation de benzodiazépines, d'ecstasy, de cannabis) sans que des stratégies de prévention ou de prise en charge soient proposées. L'époque actuelle est plus à la consommation de stimulants ou d'hallucinogènes. Si l'héroïne reste toujours d'actualité, les modes d'utilisation différents ne sont pas toujours pris en compte (plus souvent inhalée, associée à la cocaïne (« *speedball* ») ou à d'autres substances, utilisée ponctuellement pour gérer les « descentes », etc.).

Longtemps a prévalu une conception très rigide, obsolète, de la pharmacodépendance, qui reste fortement ancrée dans l'esprit d'une partie de la population (par exemple, les drogues douces et les drogues dures, le passage des premières aux secondes, l'installation d'une pharmacodépendance en cas d'usage ponctuel, etc.). Compte tenu de la très forte prévalence actuelle de consommation de substances psycho-actives, notamment chez les jeunes, c'est le rôle du médecin de dédramatiser lorsque c'est nécessaire, mais aussi de dépister des consommations à risque, de prévenir l'installation d'une pharmacodépendance, de la prendre en charge lorsqu'elle est installée. La première chose à faire est d'en parler, notamment d'inclure systématiquement dans l'interrogatoire des questions sur la consommation de substances psycho-actives (alors que l'on sait que plusieurs millions de personnes en France consomment occasionnellement ou régulièrement des substances psycho-actives, en dehors de la consommation de tabac et d'alcool – substances légales et culturellement acceptées bien que de plus en plus stigmatisées – l'interrogatoire évite le plus souvent soigneusement toute référence à des substances interdites, comme si le sujet était tabou !).

5. SYSTEME D'EVALUATION DE LA PHARMACODEPENDANCE

Le système d'évaluation de la pharmacodépendance est proche parent de la pharmacovigilance (voir chapitre 5.6.). Sur le plan organisationnel, il a été créé 10 centres d'information et d'évaluation de la pharmacodépendance. Le champ d'application concerne les substances psycho-actives (à l'exception de l'alcool et du tabac), qu'elles soient licites ou non, qu'il s'agisse ou non de médicaments.

Ils ont pour but de dépister les nouveaux mésusages et d'en apprécier l'importance. Ils assurent les contacts avec les médecins et les pharmaciens, mais aussi avec les autres professionnels concernés (enseignants, éducateurs, policiers, douaniers, etc.).

6. PROBLEMES PHARMACOLOGIQUES ET AUTRES POSES PAR LA PHARMACODEPENDANCE

Les problèmes posés par la pharmacodépendance débordent de très loin le cadre de la pharmacologie. On demande à celle-ci :

- en pharmacodynamie : de prévoir le potentiel d'abus et de dépendance d'une substance par des-études chez l'animal (auto-administration, place conditionnée, etc.)
- en pharmacologie clinique : de dépister les substances qui donnent lieu à pharmacodépendance et d'en étudier les effets.

Plus que pharmacologique, le problème des pharmacodépendances est :

- social : tolérance de la société aux différentes consommations ; sociologie de son épidémiologie
- économique : coût des toxicomanies pour la société ; profits pour la société ou pour certains organismes de la consommation de drogues (impôt sur les alcools, le tabac !, culture du pavot ou du chanvre dans certains pays)
- psychologique et/ou psychiatrique : au niveau de l'individu, raisons psychologiques et/ou psychiatriques qui justifient la toxicomanie ; pression de l'environnement, etc.
- législatif : réglementation, interdiction de la fabrication et de la vente des drogues. Pour des substances utiles ou indispensables en thérapeutique, réglementation internationale (Convention de Vienne)
- médical : un grand nombre de toxicomanes s'approvisionnent directement ou indirectement chez le généraliste, soit par des moyens illégaux (vol d'ordonnancier, menaces...), soit, plus fréquemment, par des demandes de prescriptions de spécialités toxicomanogènes (analgésiques morphinomimétiques, atropiniques, par exemple) par le biais d'une pathologie simulée ou d'un chantage à l'état de manque. Le problème des médicaments détournés de leur usage prend chaque jour davantage d'importance. A l'opposé, la mise en place de réseaux et la disponibilité de traitements de substitution (méthadone, buprénorphine) conduisent un nombre croissant de médecins à participer à la prise en charge de toxicomanes.

Beaucoup de médicaments, psychotropes notamment, sont susceptibles d'induire une pharmacodépendance s'ils sont donnés à une posologie suffisante pendant un temps prolongé. Il convient donc d'éviter au maximum les prescriptions prolongées de médicaments qui ne doivent constituer qu'une aide momentanée pour le malade et de réaliser une interruption progressive du traitement.

On sait maintenant que l'addiction n'est pas étrangère à la mise en jeu des circuits dopaminergiques cérébraux du plaisir. On peut y voir une autonomisation de ces circuits. De fait, n'importe qui peut devenir dépendant de n'importe quoi, substance chimique ou tout autre comportement.

| | | |
|----------------------------|--|---|
| <u>Voir aussi :</u> | Chapitre 2.6. Chapitre 5.6. | Effets nocifs Gestion des risques et pharmacovigilance |
|----------------------------|--|---|

CHAPITRE 6.6.

PHARMACOVIGILANCE DE LA REPRODUCTION

1. MEDICAMENTS ET MERE

1.1. Problème psychologique

Au cours de la grossesse, la mère n'est pas à l'abri de troubles demandant l'administration de médicaments.

Deux écueils sont à éviter :

- il faut traiter si cela est nécessaire

Ne pas traiter lorsque la prescription est motivée et faire courir un risque inutile (un exemple simple : la fièvre est probablement tératogène. Il serait donc stupide de ne pas traiter un « syndrome grippal » par un antipyrétique !).

Un nihilisme thérapeutique serait à coup sûr dangereux. On ne saurait suivre jusqu'au bout les opinions du style : « pas de médicament chez la femme enceinte », ce qui conduit logiquement à ajouter « ni susceptible de le devenir ». La connaissance des accidents observés dans ces circonstances risque de provoquer un barrage psychologique aussi bien chez le médecin que chez la mère. Il appartient donc au médecin, non seulement d'avoir les connaissances nécessaires pour agir (ou de savoir se les procurer au besoin), mais encore de rassurer la mère et de la convaincre d'accepter une prescription justifiée

- il ne faut pas traiter si cela n'est pas nécessaire

Cela veut dire pour le praticien, ne pas céder à la pharmacomanie ambiante. Une grossesse normale n'a pas besoin de médicaments. De plus, il faut mettre en garde la mère contre une automédication qui pourrait lui être nuisible.

1.2. Problème organique

La grossesse modifie l'organisme maternel et donc *a priori* les réponses aux médicaments.

Dans ce cadre, un danger sérieux est à citer : les tétracyclines (surtout au cours du 3^{ème} trimestre et par voie parentérale) peuvent entraîner une nécrose aiguë du foie, presque toujours mortelle pour la mère et l'enfant (cet exemple est heureusement devenu historique !).

2. MEDICAMENTS ET GAMETES

2.1. Stérilité

Certains médicaments peuvent détruire les cellules germinales. C'est le cas des anticancéreux qui inhibent les mitoses. La testostérone et les anabolisants hormonaux à fortes doses inhibent la gamétogénèse en supprimant la sécrétion de FSH dans les traitements prolongés. Les contraceptifs oraux ont justement pour but de supprimer l'ovulation.

On admet que les médicaments ne peuvent pas par action sur les gamètes, provoquer de malformations. On observe, au pire, une stérilité (ou une hypofertilité).

2.2. Mutations

Des effets mutagènes sur les micro-organismes, des ruptures chromosomiques sur des cellules en culture ont été observés avec de nombreuses substances chimiques et quelques médicaments. La transposition à l'homme ne peut être faite avec certitude. De plus, une mutation peut ne pas s'exprimer pendant plusieurs générations si elle est récessive.

Aucune preuve d'un effet mutagène d'un médicament chez l'homme n'a été apportée à ce jour, même pour les anticancéreux. Les contraceptifs oraux et le LSD 25 qui avaient été soupçonnés, ont été mis hors de cause.

3. MEDICAMENTS ET OEUF

L'implantation de l'oeuf ne se fait qu'au bout d'une semaine. Pendant ce temps se produit la segmentation. A ce stade, l'oeuf ou blastocyte, est extrêmement sensible, mais on admet que c'est tout ou rien : ou bien l'oeuf survit sans conséquences nocives (en effet toutes les cellules sont équivalentes à ce stade : même si certaines étaient détruites, les autres seraient capables de les remplacer), ou bien l'oeuf meurt (et on est en présence d'une fausse couche).

Ceci est vrai en cas d'exposition aiguë, mais risque de ne pas l'être avec des médicaments à élimination lente ou s'accumulant dans l'organisme (rétinoïdes).

L'implantation peut être rendue impossible par des modifications de l'endomètre (oestrogènes et « pilule du lendemain »).

4. MEDICAMENT ET ENFANT *IN UTERO*

C'est à ce stade que se pose le maximum de problèmes. Tous les médicaments sont *a priori* suspects parce que tous (ou presque) passent la « barrière placentaire », parce que les essais sur l'animal ne donnent pas une sécurité absolue, parce que le dépistage clinique des accidents est d'une extrême difficulté. De plus, il est des médicaments à risque dont on ne peut pas se passer (antitumoraux, antiépileptiques, lithium, etc.).

4.1. Mécanisme des accidents

4.1.1. Mécanismes maternels

Les modifications de l'organisme maternel peuvent retentir sur l'enfant.

On sait par exemple, que la survenue de convulsions est extrêmement nocive pour le fœtus. En ce qui concerne le médicament, le risque est mal connu.

4.1.2. Altérations du placenta

Toute lésion du placenta compromet la vitalité foetale. Il en est ainsi d'un décollement ou d'un hématome rétroplacentaire. Une vasoconstriction importante et permanente peut entraîner un retard de croissance intra-utérin.

4.1.3. Atteintes directes

L'enfant peut être directement victime du médicament. Pour cela, il faut qu'il ait franchi la barrière placentaire. Certains médicaments ne traversent pas ou très mal le placenta (héparine, insuline, pachycurares, hormones thyroïdiennes). Cependant, en règle générale, on doit considérer que le placenta est une très mauvaise barrière qui ne mérite pas son nom.

En pratique, le foetus est exposé à tous les médicaments absorbés par la mère.

4.2. Médicaments et embryogénèse

L'embryogénèse va du 13^{ème} jour au 58^{ème} jour. C'est la période de morphogénèse (seule la formation de l'appareil génital externe et la maturation du système nerveux central débordent le 58^{ème} jour). C'est la période critique : c'est à ce moment que les médicaments peuvent provoquer des malformations c'est-à-dire une tératogénèse.

4.2.1. Aspects cliniques

D'une manière très schématique, trois cas peuvent être envisagés :

- des atteintes massives le plus souvent incompatibles avec la vie ; l'enfant meurt *in utero* (avortement) ou à la naissance. Il en est ainsi des malformations craniales ou cardiaques graves, des anencéphalies, etc.
- des malformations d'un organe compatibles avec la vie in utero et au moins un certain temps aérienne, aisément décelables à la naissance. Le pronostic vital peut être ou non engagé. On peut citer par exemple les phocomélies, les fentes palatines, les malformations cardiaques sévères, les malformations importantes des organes génitaux externes
- des malformations passant inaperçues à la naissance et décelées ultérieurement au cours du développement (parfois très tard). Ceci explique que le pourcentage d'enfants malformés soit plus important à deux ans (5 %) qu'à la naissance (3 %) ! Il peut s'agir, par exemple, de malformations cardiaques ou rénales relativement légères.

4.2.2. Conditions d'apparition

Les malformations proviennent de la rencontre d'un organe, d'un médicament et d'un individu.

4.2.2.1. Médicament

Chaque médicament donne préférentiellement un type particulier de malformations. C'est ainsi que le thalidomide provoque, mais pas uniquement, des phocomélies. Encore faut-il qu'une dose suffisante ait été administrée, au moment de la formation des ébauches des membres.

4.2.2.2. Organes

Les organes ne sont sensibles à l'action du médicament que pendant une période limitée. Cette phase critique permet d'établir un calendrier :

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| système nerveux central | 13-25 ^{ème} jour |
| coeur | 20-40 ^{ème} jour |
| oeil | 24-40 ^{ème} jour |
| membres | 24-36 ^{ème} jour |
| gonades | 37-46 ^{ème} jour |
| voies génitales mâles | 45-90 ^{ème} jour |
| voies génitales femelles | 50-150 ^{ème} jour |

Pour qu'une malformation puisse se produire, il faut qu'un médicament ayant une affinité pour tel organe soit administré pendant le « créneau » de sensibilité de cet organe. Plus tôt ou plus tard, les « chances » d'accidents sont réduites.

Pour le système nerveux et le coeur, la période critique débute à un moment où la grossesse peut ne pas être connue, d'où un risque maximum. Il est à remarquer qu'en dehors de cette période de sensibilité maximale, l'histogénèse du système nerveux central se poursuit pendant toute la grossesse et les premières semaines de vie.

4.2.2.3. Individu

Il existe par ailleurs une sensibilité individuelle non expliquée qui fait que l'accident, même lorsque la condition est remplie, n'est pas automatique.

4.2.3. Prévention

4.2.3.1. Au niveau du médicament

Le plus simple serait d'éliminer les produits dangereux, si toutefois ils ne sont pas indispensables (cas des anticancéreux). Malheureusement, il est très difficile de les connaître avec certitude :

- les essais de tératogénèse sont généralement systématiquement faits pour tout nouveau médicament. Ils doivent porter sur plusieurs espèces animales. Ces tests sont longs et techniquement difficiles. Leurs résultats restent incertains en raison des différences de sensibilité entre les espèces, de l'importance des doses employées, de métabolisme parfois éloignés de celui de l'homme. Des tests positifs dans des circonstances expérimentales particulières n'éliminent pas forcément une substance, tandis que des tests entièrement négatifs ne mettent absolument pas à l'abri d'une mauvaise surprise chez l'homme. Ces essais n'apportent donc pas une sécurité totale
- en clinique, le dépistage des médicaments provoquant des malformations est également difficile. Même dans le cas du thalidomide où les phocomélie étaient évidentes et fréquentes, il a fallu plusieurs mois pour les rattacher à la prise de médicament. A la limite, une substance n'entraînant que des anomalies discrètes ou cachées et avec une faible fréquence a peu de chances d'être dépistée.

Des études épidémiologiques très lourdes et aux résultats parfois discordants sont nécessaires pour cela. On utilise des registres de malformations qui, dans un secteur donné, observent toutes les naissances et recueillent les cas de malformations ainsi que les circonstances qui les entourent. Déceler les cas pose ensuite le problème de l'interprétation. Le médicament n'est pas la seule cause possible ; 70 % des cas n'ont pas de cause connue et seulement 1 % (soit 3 à 5 cas pour 10 000 naissances) sont attribués à une exposition médicamenteuse ou chimique. On recherche une convergence avec les études animales et on s'attache à la répétition des cas. Le suivi de cohorte consiste à suivre le devenir d'un certain nombre de femmes à partir d'un

stade donné de leur grossesse. Le système est lourd et peu performant même si on se limite aux femmes exposées à un médicament donné. Les études cas-témoins permettent d'avoir une opinion relativement vite, mais elles sont délicates, rétrospectives et demandent donc un soupçon préalable.

4.2.3.2. *Au niveau du médecin*

La prudence conseille de n'administrer aux femmes enceintes que des médicaments ayant une réputation d'innocuité c'est-à-dire des médicaments de référence utilisés dans de nombreux pays depuis longtemps et qui ne donnent pas lieu à suspicion (même en sachant qu'il a fallu parfois très longtemps pour dépister certaines substances, les antiépileptiques par exemple). C'est une position éthiquement et juridiquement défendable.

Par contre, il est conseillé d'éviter les « nouveaux » médicaments jusqu'à plus ample information, sauf bien sûr s'ils sont indispensables. Ils portent souvent une mention du type « l'administration à la femme enceinte est à éviter », ce qui peut ne correspondre qu'à une précaution, sans qu'il y ait de suspicion expérimentale ou clinique, laissant la responsabilité de la prescription au médecin.

Si une femme est traitée au long cours et désire une grossesse, il faudra évaluer la nécessité du traitement. C'est un rapport entre le risque du médicament en cas de grossesse et celui de la maladie en cas d'arrêt. Parfois, on pourra minimiser le risque en changeant de médicament.

4.2.3.3. *Diagnostic anténatal*

Le diagnostic anténatal est parfois possible (échographie, amniocentèse).

4.2.4. Substances tératogènes

De très nombreuses substances ont été soupçonnées de provoquer des malformations, parfois sur une observation isolée ou sur une expérimentation animale. Les cas de médicaments utilisés en thérapeutique sont relativement rares.

Exemples principaux :

4.2.4.1. *Anticancéreux*

Les anticancéreux sont certainement tératogènes, mais leur nocivité est variable selon les molécules. Les plus agressifs semblent être les antifoliques, mais tous peuvent être mis en cause. Ils peuvent entraîner des anencéphalies, des hypoplasies maxillaires, des anomalies des oreilles et des membres, etc. souvent multiples et massives.

Ce phénomène n'est pas sans poser des problèmes pratiques difficiles et douloureux.

4.2.4.2. *Hormones sexuelles mâles et substances apparentées*

Aux hormones sexuelles mâles, il faut adjoindre les substances possédant un effet androgénique (norstéroïdes) tels que les anabolisants hormonaux, certains progestatifs et bien sûr les androgènes semi-synthétiques.

Fort heureusement, ces produits ne sont pas utilisés chez la femme jeune. Ils entraînent une virilisation du fœtus femelle. Avant la 12^{ème} semaine, on observe une persistance du sinus uro-génital, une soudure des plis labioscrotaux et une hypertrophie clitoridienne : la confusion de sexe dans les cas extrêmes est possible avec toutes ses conséquences. Après la 12^{ème} semaine, la morphologie générale est féminine, mais il existe une hypertrophie clitoridienne.

4.2.4.3. Oestrogènes et progestatifs

Les associations oestroprogestatives fortement dosées sont soupçonnées d'être tératogènes en début de grossesse. L'innocuité des contraceptifs oraux actuels continués par inadvertance pendant le début de la grossesse est admise.

Le diethylstilbestrol (D.E.S.) (oestrogène de synthèse) provoque des anomalies de la muqueuse vaginale de la jeune femme qui peuvent cancériser des anomalies morphologiques utérines ; il entraîne également des difficultés obstétricales ainsi que des malformations chez le fœtus (hypospadias). Ce médicament est désormais contre-indiqué chez la femme, mais les conséquences de son emploi se voient encore.

4.2.4.4. Corticoïdes

Le pouvoir tératogène des corticoïdes chez l'animal (Rat en particulier) est bien démontré (fentes palatines). Ils ne sont en revanche pas tératogènes chez l'homme.

4.2.4.5. Sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes sont fortement tératogènes chez l'animal. Il existe des observations cliniques d'avortements et de malformations. Ces médicaments sont donc contre-indiqués chez la femme enceinte ou désirant le devenir.

4.2.4.6. Anti-épileptiques

Il est admis que le traitement anti-épileptique augmente le risque par un facteur de 3. Les malformations sont différentes selon les molécules. Il peut s'agir de dysmorphies faciales (barbituriques, phénytoïne). L'acide valproïque et la carbamazépine entraînent des spina bifida, dont l'incidence pourrait être diminuée par l'administration d'acide folique avant la conception et jusqu'à la fin du premier mois.

Ce risque n'est cependant pas tel que l'on puisse en général déconseiller une grossesse ni surtout interrompre le traitement (danger plus grave d'état de mal épileptique). De plus, le dépistage anténatal de ces malformations est possible.

4.2.4.7. Anti-paludéens

La toxicité des antimalariques pour l'embryon humain est très controversée. Parmi eux, les antifoliques qui bloquent la synthèse des nucléoprotéines sont considérés comme tératogènes. Mais il y a peu de problème à doses prophylactiques.

4.2.4.8. Vaccins

Les vaccins par virus vivants sont contre-indiqués pendant la grossesse.

4.2.4.9. Lithium

Le lithium est susceptible de provoquer des malformations cardiovasculaires ce qui justifie un dépistage anténatal par échocardiographie fœtale.

4.2.4.10. Rétinoïdes

(isotrétinoïne ROACCUTANE®, acitrétine SORIATANE®).

Les rétinoïdes sont actuellement les médicaments commercialisés les plus tératogènes. Environ 30 % des grossesses donnent lieu à des malformations. C'est pourquoi, l'isotrétinoïne a été classé comme médicament à précautions spéciales. L'absence de grossesse doit être vérifiée avant et en cours de traitement et une contraception efficace obligatoire pendant le traitement, doit être poursuivie après l'arrêt (1 mois pour l'isotrétinoïne, deux ans pour l'acitrétine).

4.3. Médicaments et développement foetal

Le développement foetal occupe le deuxième et le troisième trimestre. C'est une période de maturation des organes. Les médicaments peuvent provoquer des « foetopathies » ou léser le placenta. On pourra observer soit la mort du foetus, soit des anomalies fonctionnelles, soit encore des troubles irréversibles du développement d'organes initialement bien formés (encéphalopathie par exemple).

Exemples principaux :

4.3.1. Tabac et alcool

Bien qu'il ne s'agisse pas de médicaments, le cas de ces xénobiotiques doit être signalé. Un faible pourcentage de femmes qui fume pendant leur grossesse a des accouchements précoces et des enfants de poids plus faible de naissance.

L'alcool est un vrai tératogène (dysmorphie faciale, atteintes du système nerveux central).

. Le tabac et l'alcool sont à déconseiller pendant la grossesse.

4.3.2. Antivitamines K

Les antivitamines K sont sans doute les médicaments les plus dangereux au cours des deux derniers trimestres.

Deux mécanismes peuvent jouer. D'une part, l'hypocoagulabilité peut entraîner un hématome rétroplacentaire, d'autre part, le foetus, au foie immature, est beaucoup plus sensible que l'adulte à l'action de ces médicaments qui agissent par inhibition de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation : alors que le traitement contrôlé sur le plasma maternel est correct, une hypocoagulabilité foetale plus importante peut provoquer des hémorragies cérébro-méningées mortelles ou laissant de lourdes séquelles neurologiques.

Les antivitamines K ne doivent jamais être employées au cours du dernier trimestre de la grossesse. Si un anticoagulant est nécessaire, on aura recours à l'héparine.

4.3.3. Iodures et antithyroïdiens de synthèse

Les iodures et les antithyroïdiens de synthèse bloquent l'hormonogénèse thyroïdienne foetale et provoquent un goitre hypothyroïdien. L'hypothyroïdie peut retentir sur le cerveau avant même la naissance (à rapprocher du crétinisme myxoedémateux). Un goitre trop volumineux peut entraîner une compression trachéale dangereuse à la naissance.

4.3.4. Aminositides

Les aminosides ototoxiques (streptomycine, kanamycine) peuvent en théorie léser l'oreille interne et être la cause d'une surdité définitive. En fait, les observations cliniques sont exceptionnelles et ces produits sont désormais obsolètes.

4.3.5. Tonicardiaques

Les digitaliques sont capables de s'accumuler dans le coeur du foetus et pourraient donc entraîner une intoxication aiguë.

En fait, les observations sont exceptionnelles et uniquement pour des doses massives. Mais ils ne sont plus utilisés chez la femme enceinte.

4.3.6. Psychotropes

L'influence des médicaments sur le développement du système nerveux central est très mal connue en dehors des troubles de la morphogénèse. L'impact possible des psychotropes n'est pas élucidé.

On peut se demander s'ils ne sont pas capables d'interférer avec l'histogénèse du système nerveux central et avec le développement des capacités intellectuelles.

4.3.7. Tétracyclines

Les tétracyclines se fixent sur les os et surtout sur les dents. Elles peuvent entraîner des malformations des germes dentaires, une hypoplasie de l'émail et surtout une coloration indélébile jaune grisâtre des dents.

4.4. Médicaments dans la période précédant l'accouchement

4.4.1. Substances à éviter

- l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines. Or, celles-ci jouent un rôle de premier plan dans le déclenchement de l'accouchement. Les femmes qui prennent régulièrement de l'aspirine en fin de grossesse ont un accouchement retardé, dont on sait qu'il peut être nuisible pour l'enfant.

Le déficit en prostaglandines risque surtout d'entraîner la fermeture prématurée du canal artériel avec hypertension artérielle pulmonaire (tableau de détresse cardio-respiratoire), une anurie du nouveau-né et un syndrome hémorragique (mère et enfant). Ces médicaments sont donc contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse

- les benzodiazépines traversent le placenta et peuvent entraîner chez le nouveau-né :

- un tableau d'intoxication avec somnolence, hypotonie, dépression respiratoire, réflexes archaïques anormaux ou absents
- un syndrome de sevrage, d'apparition inconstante, en général tardif (10^{ème} au 30^{ème} jour), quelquefois précoce. La symptomatologie comporte hyperexcitabilité, hypertonie et trémulations.

Si une benzodiazépines est indispensable pour la mère, il faut choisir une molécule à demi-vie intermédiaire

- les sulfamides hypoglycémiants ne sont jamais utilisés en fin de grossesse car ils risquent d'entraîner une hypoglycémie dangereuse et persistante du foetus laissé à ses seuls moyens d'épuration à la naissance, ainsi qu'une hyperbilirubinémie

- les traitements corticoïdes prolongés suppriment la sécrétion surrénale aussi bien chez le foetus que chez la mère (conséquence du phénomène du rétro-contrôle physiologique). A la naissance, l'inertie de la surrénale peut théoriquement entraîner une insuffisance surrénale aiguë.

4.4.2. Intoxication

Le médicament a la même concentration chez la mère et chez l'enfant.

A la naissance, celui-ci se trouve livré à ses propres moyens. Si ceux-ci sont par trop immatures, les concentrations peuvent atteindre des taux toxiques.

4.4.3. Pharmacodépendance

Lorsque la mère présente une pharmacodépendance, le fœtus a la même.

A la naissance, puisqu'il ne reçoit plus de médicament, l'enfant présentera un syndrome de sevrage (par exemple en cas de toxicomanie aux opiacés).

5. MEDICAMENTS ET ACCOUCHEMENT

Les médicaments employés soit pour diriger l'accouchement, soit pour calmer l'anxiété ou les douleurs, peuvent être nocifs pour la mère et pour l'enfant.

La mère court les risques habituels des substances utilisées. L'enfant est exposé à deux types de dangers :

5.1. Souffrance fœtale iatrogène

Les ocytociques, en cas de surdosage, entraînent des contractions rapprochées et même un tétanos utérin.

5.2. Anoxie néonatale

Tout dépresseur du système nerveux central (analgésiques majeurs, anesthésiques généraux, neuroleptiques, anxiolytiques) peut être la cause de difficultés respiratoires à la naissance.

6. MEDICAMENTS ET NOUVEAU-NE

Le nouveau-né possède un organisme immature, incapable de métaboliser et d'éliminer normalement les médicaments. De plus, sa barrière hémato-méningée est perméable et son cerveau directement exposé. Cette immaturité dure quelques jours à quelques semaines en cas de prématurité. Il faut donc être très prudent dans l'administration de médicaments au nouveau-né.

On citera ici quelques cas particuliers importants, mais non exhaustifs :

- les substances susceptibles d'augmenter le taux de bilirubine libre aggravent le risque d'ictère nucléaire. Il en est ainsi des sulfamides qui déplacent la bilirubine fixée sur les protéines plasmatiques, de la novobiocine qui bloque les possibilités déjà limitées de conjugaison
- les substances qui sont transformées par le foie avant d'être éliminées sous forme de métabolites ou de conjugués, restent intactes et s'accumulent dans l'organisme. Il en résulte

un risque de surdosage. Il en est ainsi du chloramphénicol responsable d'un « syndrome gris » souvent mortel

- le nouveau-né est très sensible aux dépresseurs centraux dont l'usage peut être suivi de détresse respiratoire. Il est rappelé en particulier que les opiacés ont longtemps été proscrits avant 30 mois
- les excitants centraux peuvent provoquer des convulsions aux conséquences graves. La théophylline en particulier ne doit pas être administrée au nouveau-né
- la vitamine K synthétique (ménadione) provoque une hémolyse chez le nouveau-né. On ne doit donc administrer que la vitamine K naturelle
- les médicaments méthémoglobinisants sont à éviter chez le nouveau-né et le nourrisson (dérivés nitrés, sulfamides, etc.).

7. MÉDICAMENTS ET ALLAITEMENT

La majorité des médicaments se retrouve, à taux variables, dans le lait (cf. chapitre 1.5).

Cependant, pour qu'il y ait danger pour le nourrisson, il faut que le médicament :

- soit présent à un taux suffisant dans le lait. Ce taux dépend des propriétés physico-chimiques du médicament et des taux plasmatiques de la mère (attention en cas d'insuffisance rénale)
- soit absorbé par la muqueuse intestinale du nourrisson (l'insuline, qui se retrouve à forte concentration dans le lait, ne présente pas de danger car elle est détruite dans le tube digestif du nourrisson)
- présente (évidemment) une toxicité pour le nourrisson.

7.1. Médicaments incompatibles avec l'allaitement

(liste non exhaustive)

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| - antityroïdiens de synthèse | - acide nalidixique |
| - antitumoraux | - opiacés |
| - antivitamines K | - laxatifs anthraquinoniques |
| - atropine | - stéroïdes |
| - bromures | - sulfamides antibactériens |
| - chloramphénicol | - sulfamides hypoglycémiants |
| - dérivés de l'ergot de seigle | - tétracyclines |
| - iodures | - vitamine D |
| - métronidazole | |

7.2. Médicaments à éviter

(sauf nécessité absolue de traitement et possibilité de surveillance)

- benzodiazépines
- lithium
- pénicilline
- phénobarbital
- certains bêta-bloquants

7.3. Substances de consommation courante passant dans le lait

- alcool éthylique
- caféine
- nicotine

En pratique, on déconseillera le tabac, l'abus d'alcool et de café.

Les problèmes de médicament en cas de grossesse et d'allaitement sont la première cause des demandes de renseignements reçues par les centres régionaux de pharmacovigilance.

Ne pas hésiter à solliciter leur conseil.

A voir aussi : **Chapitre 2.6.** **Effets nocifs**
 Chapitre 5.6. **Gestion des risques et pharmacovigilance**

CHAPITRE 6.7.**METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE**

On appelle « imputabilité »
la probabilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement nocif.

Le principe fondamental de la méthode française d'imputabilité est d'imputer séparément chacun des médicaments pris par le malade au moment de l'événement nocif.

La méthode distingue une imputabilité intrinsèque (relative au cas clinique considéré) et une imputabilité extrinsèque (relative aux données bibliographiques) qui doivent être évaluées indépendamment l'une de l'autre.

1. IMPUTABILITE INTRINSEQUE

L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris avant la survenue de l'événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes, chronologiques et sémiologiques. Elle s'apparente très clairement à un diagnostic médical.

1.1. Critères chronologiques**1.1.1. Administration du médicament**

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu présumé peut-être très suggestif, incompatible ou compatible (cas par défaut). L'appréciation du délai dépend de la nature de l'effet.

1.1.2. Arrêt du médicament

L'évolution après l'arrêt de l'administration peut être suggestive (régression consécutive), non suggestive ou non concluante (régression paraissant spontanée ou en rapport avec un traitement non spécifique ou évolution inconnue ou recul insuffisant, ou lésions irréversibles ou médicament non arrêté).

1.1.3. Ré-administration du médicament

En cas de ré-administration fortuite ou volontaire (attention : danger !), la séquence des événements peut être positive (récidive), négative (absence de récidive) ; le plus souvent, il n'y a pas de ré-administration.

1.1.4. Syndrome de sevrage

Dans le cas d'un syndrome de sevrage, les termes doivent être modifiés : administration devient arrêt, arrêt devient administration.

1.1.5. Score chronologique

La combinaison des trois critères chronologiques selon le tableau ci-dessous conduit au score chronologique qui comprend quatre degrés : C3 vraisemblable, C2 plausible, C1 douteux, C0 incompatible.

| Administration | Délai d'apparition | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|----|----|------------|----|----|-----------|
| | Suggestif | | | Compatible | | | Incompat. |
| Arrêt | ré-administration | | | | | | |
| | + | 0 | - | + | 0 | - | |
| Evolution suggestive | C3 | C3 | C1 | C3 | C2 | C1 | C0 |
| Evolution non concluante | C3 | C2 | C1 | C3 | C1 | C1 | C0 |
| Evolution non suggestive | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C0 |

1.2. Critères sémiologiques**1.2.1. Sémiologie proprement dite**

Deux possibilités : la sémiologie (clinique ou paraclinique) peut être évocatrice ou non.

1.2.2. Facteur favorisant

Un facteur favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie, d'un état physiologique, d'une interaction) peut augmenter le degré d'imputabilité du médicament si son activité ou sa toxicité est majorée.

1.2.3. Autre explication

Les autres explications doivent être systématiquement recherchées. Elles peuvent être absentes (sous réserve d'un bilan approprié et complet) ou possibles (équivalent à non recherchées).

1.2.4. Examen complémentaire

Pour être pris en compte, un examen complémentaire doit être spécifique et fiable. Trois possibilités : positif, négatif, non disponible (n'existant pas ou non effectué).

1.2.5. Score sémiologique

La combinaison des quatre critères sémiologiques conduit au score sémiologique qui comporte trois degrés : S3 vraisemblable, S2 plausible, S1 douteux (il n'y a pas de S0 car le médicament peut *a priori* provoquer n'importe quel effet indésirable).

| Sémiologie | Evocatrice | | | Autres éventualités | | |
|-------------------|---|----|----|---------------------|----|----|
| | + | 0 | - | + | 0 | - |
| Autre explication | Examen complémentaire spécifique fiable | | | | | |
| | + | 0 | - | + | 0 | - |
| Absente | S3 | S3 | S1 | S3 | S2 | S1 |
| Possible | S3 | S2 | S1 | S3 | S1 | S1 |

1.3. Score d'imputabilité intrinsèque

Les résultats des deux tables de décision précédentes servent d'entrée à une troisième qui donne l'imputabilité intrinsèque qui comporte cinq degrés : I4 très vraisemblable, I3 vraisemblable, I2 plausible, I1 douteux, I0 paraissant exclu.

On remarquera qu'il n'existe pas de degré « certain » : on peut dans certains cas exclure la responsabilité d'un médicament (par exemple, s'il a été administré après la survenue de l'événement), mais on ne peut presque jamais l'affirmer avec certitude, tout pouvant se voir en médecine !

Le principe de la méthode impose de l'établir pour tous les médicaments pris par le malade avant le début de l'événement analysé. Ceci explique que parfois plusieurs médicaments puissent avoir une imputabilité de haut niveau pour le même cas : plusieurs peuvent être « très vraisemblable » en même temps !

| Chronologie | Sémiologie | | |
|-------------|------------|----|----|
| | S1 | S2 | S3 |
| C0 | I0 | I0 | I0 |
| C1 | I1 | I1 | I2 |
| C2 | I1 | I2 | I3 |
| C3 | I3 | I3 | I4 |

2. IMPUTABILITE EXTRINSEQUE

La cotation des données bibliographiques comprend quatre degrés. Elle est utile pour quantifier le caractère de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique au moment de sa constatation. On distingue :

B3 : effet notoire, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des ouvrages usuels périodiques de pharmacovigilance ou d'un dictionnaire officiel des spécialités pharmaceutiques ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

B2 : effet non notoire, publié une ou deux fois avec une sémiologie non exactement semblable (signes cliniques ou paracliniques, évolution, gravité, facteurs de risque, etc.) ou seulement rapporté avec un médicament comparable (effet de classe), ou données uniquement expérimentales. Toute source d'information immédiatement disponible est consultée.

B1 : effet non décrit conformément aux définitions B2 et B3

B0 : effet paraissant tout à fait nouveau, « jamais publié », malgré une recherche bibliographique exhaustive incluant les bases de données informatisées, les bibliothèques universitaires, la documentation du fabricant, etc. Ces recherches ne sont mises en œuvre que devant un effet grave, paraissant réellement original et souvent concernant un nouveau médicament. C'est un score exceptionnel qui a valeur dans ces conditions de signal d'alerte.

Références :

Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1978 ; 33 : 373-81

Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie* 1985 ; 40 : 11-8.

3. METHODE D'IMPUTABILITE LOGISTIQUE

Cette nouvelle méthode, réservée aux pharmacovigilants dérive d'une approche logique et statistique différente. Elle conserve les 7 critères classiques dont les évaluations sont combinées pour obtenir un score d'imputabilité global et unique.

Elle présente plusieurs différences importantes par rapport aux méthodes par algorithmes, dont la méthode officielle française :

- le poids de chacun des critères dans l'estimation finale a été établi non par les auteurs, mais par corrélation statistique à un jugement d'experts travaillant sur des observations réelles
- l'évaluation finale est fournie sous la forme d'une probabilité de responsabilité variant de 0 à 1
- la méthode respecte la règle de base des analyses de probabilité qui veut que l'incertitude absolue (aucun des critères n'est en faveur ou en défaveur de la responsabilité du médicament) aboutisse à une imputabilité de 0,5.

Par contre, elle conserve l'indépendance des évaluations de chaque médicament pris simultanément, ce qui fait que la somme des probabilités obtenues peut dépasser 1.

La grosse différence est l'intégration dans la probabilité globale de la probabilité extrinsèque. C'est un point de vue défendable (ne pas avoir la même probabilité pour un médicament connu pour provoquer un effet indésirable et un médicament qui n'en a apparemment jamais entraîné), mais elle se prive d'une évaluation différentielle qui peut être riche d'enseignements pour générer des alertes.

Référence :

Bégaud B, Arimone Y. La méthode est disponible sous forme de CD-rom (ARME-Pharmacovigilance, Bordeaux).

| | | |
|------------------------------|----------------------|--|
| <u>A voir aussi :</u> | Chapitre 2.6. | Effets nocifs |
| | Chapitre 5.2. | Méthodes d'évaluation des médicaments |

CHAPITRE 6.8.**P GLYCOPROTEINE (P_{gp})**

La P glycoprotéine est une protéine contenue dans les cellules endothéliales. On la trouve, notamment dans les cellules endothéliales intestinales, les cellules tubulaires rénales, les hépatocytes (à leur pôle biliaire), le placenta et les cellules endothéliales des capillaires cérébraux.

La P glycoprotéine est un transporteur qui fait traverser une molécule de l'intérieur de la cellule à l'extérieur à travers la membrane cytoplasmique.

Le rôle physiologique de la P glycoprotéine est d'interdire l'accès à l'organe dont elle se trouve à la surface, ou de rejeter hors de l'organisme, des xénobiotiques (dont font partie les médicaments). C'est un système de protection.

Du coup, en thérapeutique, la P glycoprotéine peut avoir un rôle néfaste en rejetant les médicaments hors de leurs cellules cibles.

C'est ainsi qu'elle joue un rôle important dans la résistance multiple aux anticancéreux et aux antirétroviraux :

- au niveau de l'intestin : elle rejette les molécules dans la lumière intestinale et diminue l'absorption
- au niveau du tubule rénal : elle rejette les molécules amphipathiques et les anions dans la lumière du tubule et augmente leur élimination
- au niveau du canalicule biliaire : elle rejette dans la lumière du canalicule les molécules amphipathiques liposolubles et augmente leur élimination
- au niveau du placenta : elle limite l'exposition fœtale, mais on sait que cela est relatif et que le placenta est une très mauvaise barrière
- au niveau du système nerveux central : elle contribue à la barrière hémato-méningée. Le système nerveux central constitue alors un compartiment où la concentration en médicament est plus faible que celle du plasma ; la distribution du produit est donc inégale. De plus, elle expulse les molécules qui auraient pu entrer dans le système nerveux central à d'autres niveaux.

Le système de la P glycoprotéine est génétiquement déterminé. Son expression est variable selon les sujets, ce qui peut contribuer à expliquer la sensibilité individuelle à certains médicaments.

L'activité du système de la P glycoprotéine peut être induite ou inhibée par des médicaments, ce qui peut expliquer certaines interactions. C'est ainsi que sont :

- inducteurs : la rifampicine
- inhibiteurs : la ciclosporine A, la quinidine, le vérapamil, la clarythromycine.

La P glycoprotéine est le plus répandue des systèmes de transport cellulaires. Mais, il en existe bien d'autres spécialisés ou localisés. Si la P glycoprotéine concerne surtout les

molécules amphipathiques, d'autres systèmes transportent, par exemple, les cations ou les anions. La MRP2 (*multi drug resistance associated protein*) a une importance particulière : elle transporte les conjugués mais surtout elle rejette un grand nombre de médicaments contribuant ainsi, par exemple, à la résistance des tumeurs à de multiples anticancéreux.

| | | |
|----------------------------|----------------------|--|
| <u>Voir aussi</u> : | Chapitre 1.2. | Phase galénique et phase d'absorption |
| | Chapitre 1.3. | Phase vasculaire |
| | Chapitre 1.5. | Elimination des médicaments |

CHAPITRE 6.9.**DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES****DCI**

La dénomination commune internationale (DCI) est, comme son nom l'indique, le nom qui désigne un médicament dans le monde entier. C'est l'Organisation Mondiale de la Santé qui attribue les DCI, depuis 1953 (la DCI est, en anglais, l'INN, pour *International Nonproprietary Name*, également appelé *generic name*).

Il existe actuellement environ 8000 DCI, avec 120 à 150 nouvelles DCI chaque année. Chaque DCI est choisie selon des principes assez simples : le son et l'orthographe doivent être différenciés ; la DCI choisie ne doit pas être trop longue ; il ne doit pas y avoir de confusion avec d'autres DCI existant déjà. Il faut éviter toute allusion anatomique, physiologique, pathologique et thérapeutique dans la DCI.

Afin de faciliter une utilisation réellement internationale, certaines lettres doivent être utilisées de préférence à d'autres : par exemple e à la place de ae ou oe. C'est ce qui nous vaut d'écrire maintenant éthinylestrodiol et non plus éthinyloestrodiol. De la même façon, la DCI comporte souvent un i au lieu d'un y (cyclosporine et non cyclosporine) ou bien un f au lieu de th ou ph (amfétamine et non plus amphétamine, mais l'ensemble de la classe continue de s'appeler les amphétamines). La démarche est identique à celle de l'orthographe française révisée, au nom de laquelle on devrait écrire nénufar et non nénuphar !).

Ceci étant, les nomenclatures nationales n'adoptent pas forcément la DCI. C'est le cas du paracétamol que les états-unis continuent d'appeler acetaminophen (selon leur propre nomenclature, *l'United States Adopted Names* ou USAN) ou du métamizole que nous continuons à appeler le plus souvent noramidopyrine (selon la Dénomination Commune Française ou DCF).

L'usage veut que les DCI soient déclinées en latin (mais oui ! même si c'est une langue morte), en anglais, en français, russe et espagnol. Par exemple, acebutolol, la DCI officielle devient, pour le sel, *acebutololi hydrochloridum* en latin, acebutolol hydrochloride en anglais, acébutolol chlorhydrate en français. De la même façon, ketoprofen, DCI officielle, devient *ketoprofenum* en latin et kétoprofène en français. Dans la DCI à la française, l'accentuation est de règle et il y a, le cas échéant, un e final qui n'existe pas en anglais.

En principe, il y a une racine commune à une classe, avec un préfixe de fantaisie (et le nom de marque, c'est-à-dire le nom de spécialité ne doit pas contenir cette racine). Par exemple, les bêta-bloquants ont une racine -olol, les fluoroquinolones une racine -floxacin, etc. Au sein d'une même classe thérapeutique, il peut y avoir des différences en fonction du groupe chimique : par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens comportent différentes racines : -ac pour les dérivés de l'ibufénac, -buzone pour les pyrazolés, -profen pour les

propioniques, -oxicam pour ... les oxicams, -stat ou -stat- désigne certains inhibiteurs d'enzyme, par exemple -vastatine pour les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, plus simplement appelés statines. Il y a néanmoins parfois des exceptions trompeuses : pourquoi avoir appelé un neuroleptique récent aripiprazole alors que -prazole est la terminaison des prazoles justement (oméprazole & co.) ? Pourquoi avoir débaptisé l'amfébutamone (qui était la DCI) pour la transformer en bupropion (qui était l'USAN) ?

Référence :

Infos. N° 84 janvier 2006 (www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr)

Voir aussi : **Chapitre 0.3.** **Introduction**

VII PARTIE**LEXIQUE ET INDEX****CHAPITRE 7.1.****LEXIQUE**

Ce lexique donne les définitions des principaux termes techniques de pharmacologie rencontrés au cours des études médicales et dont la connaissance est utile au médecin.

Pour des informations plus complètes, on consultera :

- *pour la pharmaco-épidémiologie : Bernard BEGAUD. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. ARME Pharmacovigilance éditions*
- *pour la pharmaco-économie : glossaire de poche d'économie de la santé, IMS France.*

INDEX

Pour chaque terme du lexique, il est indiqué le chapitre (ou les chapitres) dans lequel il apparaît principalement.

Absorption : processus par lequel une substance déposée à la surface ou à l'intérieur d'un tissu parvient au torrent circulatoire. 1.2.

Absorption directe (ou immédiate) : absorption passive d'un médicament par un tissu. 1.2.

Absorption indirecte (ou médiata) : absorption nécessitant le franchissement d'une barrière. 1.2.

Accords de bon usage (ACBUS) : accords conventionnels entre l'assurance maladie et les organismes médicaux professionnels afin d'améliorer les pratiques. 5.7.

Accumulation : accroissement progressif de la quantité de principe actif dans l'organisme lorsque le rythme d'administration est plus rapide que le rythme d'élimination. 1.6.

- Acétylcholinolytiques** : substances qui entravent le fonctionnement de la synapse cholinergique. On distingue des acétylcholinolytiques directs (anticholinergiques) et des acétylcholinolytiques indirects. 3.3.
- Acétylcholinolytiques indirects** : substances diminuant la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse cholinergique. 3.3.
- Acétylcholinomimétiques** : substances susceptibles d'entraîner la stimulation de récepteurs cholinergiques. *On distingue des acétylcholinomimétiques directs et des acétylcholino-mimétiques indirects*. 3.3.
- Acétylcholinomimétiques directs** : agonistes possédant une affinité et une efficacité pour les récepteurs cholinergiques ; synonyme : cholinergique. *On distingue des acétylcholinomimétiques directs ubiquitaires (actifs sur tous les types de récepteurs cholinergiques), muscariniques et nicotiniques*. 3.3.
- Acétylcholinomimétiques indirects** : substances augmentant la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse cholinergique. 3.3.
- Acides aminés excitateurs** : neuromédiateurs qui entraînent une dépolarisation postsynaptique. 3.7.
- Acides aminés inhibiteurs** : neuromédiateurs qui entraînent une hyperpolarisation postsynaptique et entravent la transmission de l'influx nerveux. 3.3.
- Activité thérapeutique** : importance de l'effet thérapeutique. 2.3.
- Adénine** : médiateur chimique du domaine purinergique. 3.6.
- Adénosinolytiques** : substances qui entravent le fonctionnement de la synapse purinergique. 3.6.
- Adénosinomimétiques** : substances susceptibles d'entraîner la stimulation de récepteurs purinergiques. *On distingue des adénosinomimétiques directs (agonistes doués d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs purinergiques) et des adénosinomimétiques indirects (substances qui augmentent la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse purinergique)*. 3.6.
- Adjuvants** : molécules (ou substances) contenues dans un médicament qui potentialisent ou complètent l'effet des principes actifs. 0.3.
- Administration** : pénétration d'un médicament dans un organisme vivant. 1.1.
- Adénosine diphosphorique (ADP)** : médiateur chimique du domaine purinergique. 3.6.
- Adrénergiques** : synonyme de sympathomimétiques. *S'emploie comme substantif ou comme adjectif*. 3.2.
- Adrénolytiques** ou « **bloquants** » : antagonistes directs ou de compétition des sympathomimétiques, doués d'affinité mais dépourvus d'efficacité pour les récepteurs adrénergiques. *On distingue des adrénolytiques alpha (alphanbloquants) et des adrénolytiques bêta (bêtabloquants)*. 3.2., 4.3.
- Affection de longue durée (ALD)** : pathologie entraînant l'exonération du ticket modérateur notamment pour les médicaments destinés à son traitement. 5.7.
- Affinité** : paramètre mesurant l'aptitude d'un ligand (agoniste ou antagoniste de compétition) à se fixer sur son récepteur (à l'« occuper »). 2.1.
- Agence européenne du médicament, European Medicine Agency(EMEA)** : établissement administratif européen situé à Londres, chargé d'émettre les avis techniques nécessités par les procédures européennes de mise sur le marché. 5.1.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)**, anciennement Agence du Médicament : établissement public à caractère administratif, chargé de la police sanitaire, du contrôle et de l'inspection en matière de médicaments, d'établissements pharmaceutiques et de réactifs de laboratoire, et disposant en particulier d'un pouvoir réglementaire pour la mise sur le marché des médicaments en France. 5.1.

- Agence régionale de l'hospitalisation (ARH)** : organe administratif assurant dans la région la répartition des lits, des services et des crédits des secteurs publics et privés. 5.1.
- Agoniste** : molécule douée d'affinité et d'efficacité pour un récepteur donné. *Un agoniste peut être parfait ou partiel selon que son efficacité est égale ou inférieure à 1.* 2.1.
- Agoniste entier** : molécule ayant une forte affinité pour la configuration active (théorie des configurations). 2.1.
- Agoniste inverse** : molécule ayant une forte affinité pour la configuration inactive (théorie des configurations). 2.1.
- Agoniste partiel** : substance ayant une affinité pour un récepteur et une efficacité inférieure à 1. N'entraîne pas l'effet maximum. 2.1.
- Agrégants** :
- excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
 - substances qui entraînent l'agrégation plaquettaire. 0.3
- Aire sous la courbe (ASC)** : surface comprise graphiquement entre la courbe des concentrations d'une substance en fonction du temps et l'axe des abscisses. 1.6.
- Alcaloïdes** : bases faibles de structure complexe et d'origine végétale. *Les alcaloïdes sont insolubles dans l'eau, mais leurs sels sont hydrosolubles.* 0.3.
- Alcoolats** : préparations obtenues par distillation d'une ou plusieurs drogues (végétales), le solvant étant l'alcool éthylique. Si la plante est fraîche, il s'agit d'une alcoolature et si l'alcool est bouillant d'une alcoolature stabilisée ou intrait. *Ces formes officinales élémentaires sont désuètes.* 1.2.
- Algorithme** : méthode d'analyse basée sur un enchaînement de règles opératoires indépendantes. Peut prendre l'aspect d'un arbre de décision.
- Allergies médicamenteuses** : réactions immunitaires consécutives à l'utilisation des médicaments. 2.6., 6.3.
- Amélioration du service médical rendu (ASMR)** : résultat de la comparaison entre les Service Médicaux Attendus effectuée par la commission de la transparence entre une nouvelle spécialité pharmaceutique et les spécialités présentes sur le marché. 5.7.
- Amphétaminiques** : famille pharmacologique de substances ayant des effets pharmacologiques semblables à celles de l'amphétamine. 3.2.
- Ampoules buvables** : forme pharmaceutique constituée d'un récipient de verre, cylindrique, obligatoirement de couleur jaune, fermé aux deux bouts « en pointe », d'un volume habituellement compris entre 5 et 20 ml, contenant une dose unitaire d'un médicament à diluer dans l'eau avant absorption. 1.2.
- Ampoules injectables** : récipients entièrement en verre non coloré, à parois minces, dont le contenu est prélevé en une seule fois après rupture. *Les ampoules contiennent une faible quantité d'une préparation injectable. Elles sont le plus souvent autocassables, ce qui évite le recours à une lime. Il en existe deux modèles : « deux pointes », aux deux extrémités effilées, et « bouteille », à fond plat.* 1.2.
- Angiotensine** : hormone vasopressive. 2.1.
- Antagonisme** : diminution ou suppression de la rapidité, de la durée ou de l'intensité des effets pharmacodynamiques d'une substance A par une substance B inactive, ou effet inférieur de l'association de deux substances actives par rapport à celui de chacune d'entre elles. 3.4.
- Antagoniste** : substance susceptible d'empêcher ou de diminuer un effet pharmacodynamique provoqué par un agoniste. 2.1.
- Antagoniste compétitif** : molécule douée d'affinité mais dépourvue d'efficacité pour un récepteur donné. *Un antagoniste compétitif est susceptible d'empêcher l'effet d'un agoniste pour le même récepteur, mais cet effet*

peut être levé en le déplaçant par des doses croissantes d'agoniste (un agoniste partiel se comporte vis-à-vis d'un agoniste parfait comme un antagoniste compétitif). 2.1.

Antagoniste non compétitif :

- a) substance susceptible d'empêcher ou de diminuer l'action d'un agoniste sans se fixer sur le récepteur de celui-ci
- b) substance susceptible de se fixer de manière irréversible sur un récepteur et d'empêcher ainsi l'action des agonistes, quelle que soit la dose à laquelle ceux-ci sont utilisés. 2.1.

Antagonistes de l'angiotensine : antagonistes de compétition de l'angiotensine II ; substances pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs de l'angiotensine.

Anticholinergiques : antagonistes directs ou de compétition, substances pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs cholinergiques ; synonyme : acétylcholinolytiques directs. *On distingue des anticholinergiques muscariniques (parasympatholytiques, atropiniques), nicotiniques ganglionnaires (ganglioplégiques) et musculaires (curares), centraux (antiparkinsoniens, psychodysléptiques).* 3.3.

Antidépresseurs tricycliques : famille pharmacothérapeutique de substances ayant en commun une structure chimique à trois cycles et un effet antidépresseur. 3.5.

Antidotes : substances capables de neutraliser les poisons et les médicaments, ou d'en diminuer les manifestations nocives. 6.2.

Antidotisme : antagonisme concernant les toxiques. 6.2.

Antihistaminiques : terme usuel pour histaminolytiques directs ; antagonistes directs ou de compétition des histaminomimétiques, substances pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs histaminergiques. *On distingue selon le type de récepteur concerné des antihistaminiques H₁ et des antihistaminiques H₂ ; dans le langage courant le sous-type n'est souvent pas précisé et c'est le contexte qui permet de l'identifier.* 3.9.

Antihistaminiques H₁ : substances pourvues d'affinité et non d'efficacité pour les récepteurs histaminergiques H₁ ; antagonistes de compétition de l'histamine. 4.18.

Antihistaminiques H₂ : substances pourvues d'affinité et non d'efficacité pour les récepteurs histaminergiques H₂ ; antagonistes de compétition de l'histamine. 4.17.

Antimétabolite : molécule proche du substrat d'une enzyme, susceptible d'occuper sa place, mais non d'être métabolisée et bloquant de ce fait la chaîne métabolique. 2.1.

Antisérotoninergiques : voir sérotoninolytiques. 3.5.

Antispasmodiques : famille pharmacothérapeutique de substances capables de lever le spasme (contraction permanente et douloureuse) des muscles lisses. *On distingue selon leurs modes d'action, les antispasmodiques musculotropes ou papavériniques qui agissent directement sur le muscle lisse (type : papavérine) et les antispasmodiques neurotropes ou atropiniques ou parasympatholytiques qui bloquent les effets du parasymphatique (type ; atropine).*

Appariement : procédé consistant au cours d'un essai clinique ou d'une étude épidémiologique à sélectionner des témoins aussi proches que possible d'un patient à traiter ou d'un cas d'effet indésirable. 5.2.

Arbre de décision : schéma graphique représentant des nœuds de décision et des chemins correspondant à des choix notamment thérapeutiques ou économiques et permettant de comparer leurs conséquences. 5.2., 5.8.

Atomisat : forme pharmaceutique pour la voie respiratoire, faite de fines gouttelettes propulsées par un gaz sous pression ; synonyme : nébulisat. 1.2.

ATP : adénosine triphosphorique, médiateur chimique du domaine purinergique. 3.6.

- Atropiniques** : famille pharmacologique de substances dont le type est l'atropine, antagonistes de compétition de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques ; synonyme : acétylcholinolytiques directs muscariniques, anticholinergiques, muscariniques, parasymphatholytiques. 3.3.
- Autacoïdes** ou **hormones locales** : substances chimiques sécrétées par des cellules dispersées et responsables de la transmission chimique de l'information. *Il s'agit de sécrétion paracrine lorsque la cellule cible est différente de la cellule sécrétrice et de sécrétion autocrine lorsqu'elles sont identiques.* 3.1.
- Autohistoradiographie** : technique expérimentale consistant à administrer une molécule marquée à un animal puis à en étudier la répartition sur des coupes histologiques. 1.6.
- Automédication** : consommation de médicaments en l'absence d'avis médical ou pharmaceutique. 5.5.
- Autoradiographie** : technique expérimentale consistant à administrer une molécule marquée à un animal puis à en étudier la répartition par radiographie. 1.6.
- Autorécepteurs** : récepteurs présynaptiques du neuromédiateur de la synapse. 3.1.
- Autorisation de mise sur le marché (AMM)** : acte administratif permettant la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique et en fixant les conditions. 5.4.
- Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)** : actes administratifs permettant l'utilisation en France d'un médicament dépourvu d'AMM. *On distingue des ATU produits, pour des médicaments compassionnels ou orphelins, et des ATU individuelles.* 5.4.
- Avantages** : en pharmacologie clinique, gratifications en espèces ou en nature consenties par des laboratoires pharmaceutiques à des médecins à l'occasion de congrès ou de toutes autres manifestations. Loi qui en limite la pratique. 5.9.
- Bains de bouche** : forme pharmaceutique, voir gargarismes. 1.2.
- Barrage hépatique** : métabolisation par le foie d'un principe actif amené par la veine porte après absorption intestinale. *Le barrage hépatique participe à l'effet de premier passage.* 1.4.
- Barrière capillaire** : endothélium capillaire séparant le plasma des tissus. 1.3.
- Barrière hématoméningée** (ou hémoméningée) : barrière séparant le plasma des méninges, du liquide céphalo-rachidien et du tissu nerveux central. 1.3.
- Barrière placentaire** : barrière constituée par le placenta entre le plasma maternel et le fœtus. *En pratique, le placenta doit être plutôt considéré, sauf exceptions, comme une passoire.* 1.3.
- Barrières** : frontières anatomiques et/ou fonctionnelles entre les espaces de diffusion des principes actifs dans l'organisme. 1.1.
- Bases xanthiques** : famille chimique et pharmacologique, comprenant la caféine, la théophylline et la théobromine, antagonistes de compétition des récepteurs purinergiques P₁A₁ et inhibiteurs des phosphodiesterases. 3.6., 4.15.
- Benzodiazépines (BZD)** : famille chimique et pharmacologique de substances douées d'affinité pour le site allostérique du récepteur GABA-ergique. 3.7., 4.16.
- Beurres** : forme pharmaceutique à usage externe dont l'excipient principal est une matière grasse. Ces formes sont désuètes. 1.2.
- Biodisponibilité** : rapport entre la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale et celle qui a été administrée. 1.2, 1.6.
- Biodisponibilité absolue** : biodisponibilité d'une forme pharmaceutique par rapport à la voie intraveineuse. 1.6.

- Biodisponibilité relative** : biodisponibilité d'une forme pharmaceutique par rapport à une forme pharmaceutique et une voie d'administration autre que la voie intraveineuse, prises comme référence. 1.6.
- Bio-équivalence** : se dit de deux spécialités pharmaceutiques contenant le même principe actif et ayant qualitativement et quantitativement les mêmes effets biologiques, pharmacologiques et thérapeutiques. 5.4.
- Biophase** : espace au contact des récepteurs des médicaments. 1.6, 2.1.
- Blisters** : conditionnement primaire en plastique et aluminium thermosoudés, contenant des unités de prise dans des alvéoles séparées. 1.2.
- Blocage** (des récepteurs) : fixation d'un antagoniste sur un récepteur, empêchant de ce fait la fixation d'un agoniste. *Le terme s'emploie aussi bien pour la fixation réversible d'un antagoniste compétitif que pour la fixation irréversible (ou difficilement réversible) d'un antagoniste non compétitif.* 2.1.
- Blocage de transmission** : effet pharmacologique empêchant le passage de l'information au niveau de synapses neuro-neuronales ou neuro-effectrices. *On distingue les blocs I par dépolarisation, la membrane postsynaptique restant dépolarisée et de ce fait inexcitable, et les blocs II par désensibilisation, le nombre de récepteurs diminuant au niveau de la membrane postsynaptique.* 2.1., 4.7., 4.6.
- Bols** : grosses pilules, de 30 à 50 cg, essentiellement utilisées en médecine vétérinaire. 1.2.
- Bon usage du médicament** : utilisation d'une spécialité pharmaceutique conformément à son résumé des caractéristiques ou plus généralement aux recommandations en vigueur. *Ce terme est très utilisé en communication et dans le langage courant comme synonyme d'une utilisation correcte du produit.* 5.5.
- Bonnes pratiques cliniques (BPC)** : ensemble de règles et de procédures auxquelles doivent se conformer la conduite des essais cliniques. 5.2.
- Bonnes pratiques de fabrication (BPF)** : ensemble de règles et de procédures devant être respectées lors de la fabrication d'un médicament. 5.3.
- Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)** : ensemble de règles et de procédures devant être respectées lors des expérimentations précliniques et des contrôles. 5.2.
- Bonnes pratiques officinales (BPO)** : ensemble de règles et de procédures devant être respectées lors de la préparation de médicament à l'officine. 5.3.
- Bougies et crayons** : dispositifs cylindriques destinés à être introduits dans l'urètre. 1.2.
- Cachets** : forme pharmaceutique constituée par deux cupules de pain azyme, de forme ronde, soit plates sur leurs bords et concaves dans leur partie centrale, soudées par compression, soit cylindriques et s'emboîtant l'une dans l'autre. *Les cachets servent à l'administration par voie orale de doses unitaires de poudres actives dans une gamme allant de 10 cg à 1 g. Ils ne sont plus guère utilisés. Dans le langage courant « cachet » est encore employé comme synonyme de « comprimé » ou de toute autre forme solide orale (un cachet d'aspirine !).* 1.2.
- CANAM** : caisse nationale d'assurance maladie des professions non salariées, non agricoles. 5.7.
- Capsules et Perles** : les capsules sont des globules creux, ovoïdes ou cylindriques, contenant une dose unitaire d'un principe actif liquide ; les perles sont des capsules sphériques (*formes pharmaceutiques*). 1.2.
- Captage** : synonyme de capture. 3.1.
- Capture** : mécanisme de transport actif par lequel un neuromédiateur passe de la fente synaptique à l'intérieur d'un neurone. *Il s'agit de recapture lorsque le neurone en cause est celui qui est responsable de la sécrétion du neuromédiateur. Le terme est aussi utilisé pour les précurseurs des neuromédiateurs.* 3.1.
- Cardiosélectivité** : affinité élective d'un adrénolytique bêta pour les récepteurs adrénolytiques bêta du cœur. 4.3.

- Cas - cohortes** ou **études cas-cohortes** (pharmaco-épidémiologie) : comparaison au sein d'une cohorte pré-existante, de l'exposition à un facteur de risque entre les personnes ayant présenté un événement et des témoins (éventuellement appariés) issus de la même cohorte. 5.2.
- Cas - non cas** (pharmacovigilance) : comparaison au sein d'une base de données de cas de pharmacovigilance entre la fréquence de personnes ayant pris un médicament et présentant ou non un effet indésirable donné. 5.2.
- Cas - témoins** ou **études cas-témoins** (pharmaco-épidémiologie) : comparaison entre la fréquence d'une caractéristique, exposition (ici prise d'un médicament) ou facteur de risque, chez des sujets présentant un événement donné (cas) ou ne le présentant pas (témoins). 5.2.
- Cataplasmes et sinapismes** : les cataplasmes sont constitués par une pâte obtenue en additionnant d'eau chaude de la fécule ou des mucilages (farine de lin) contenant ou non des topiques révulsifs (moutarde) ou calmants (laudanum), placée entre deux gazes ou deux toiles.
Les sinapismes sont des feuilles de papier fort recouvertes d'une couche de farine de moutarde rendue adhérente par une colle (*formes pharmaceutiques*). 1.2.
- Catécholamines** : famille chimique incluant la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine, ayant en commun le noyau pyrocathécol. 3.2., 3.4.
- Causalité** : lien étiologique entre une cause et son effet. En pharmacologie, entre la prise d'un médicament et un effet pharmacodynamique, thérapeutique ou nocif. La conception classique, dite pastorienne, de la causalité est une relation univoque et obligatoire. La conception actuelle est celle d'une probabilité ou d'une participation (fraction étiologique). 5.2.
- Centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIPD)** : organismes interrégionaux chargés d'étudier les pharmacodépendances (au sens strict), les déviations d'usage des médicaments et d'informer à leur sujet. 6.5.
- Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)** : organismes placés auprès d'un service de pharmacologie ou d'un centre antipoison, ayant pour mission dans un secteur géographique déterminé, de recueillir les déclarations d'effets indésirables, de procéder à des enquêtes et d'effectuer des recherches en pharmacovigilance, ainsi que de constituer un centre de renseignement sur les médicaments. 5.2., 5.6.
- Cérats** : pommades dont l'excipient est un mélange de cires et d'huiles (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Cholinergiques** : synonyme d'acétylcholinomimétiques. *S'emploie comme substantif ou comme adjectif*. 3.3.
- Chronopharmacologie** : partie de la pharmacologie qui étudie l'influence des rythmes biologiques sur les effets des médicaments. 2.5.
- Cibles** : enzyme, récepteur, ou tout autre processus physiopathologique pouvant constituer le point d'impact d'un médicament. 5.3.
- Cinétiques linéaires** : modèles dans lesquels les échanges à partir d'un compartiment sont proportionnels à tout moment à la quantité de substance contenue dans ce compartiment. 1.6.
- Cinétiques non linéaires** ou **cinétiques doses-dépendantes** : modèles dans lesquels les échanges à partir d'un compartiment se font à tout moment à une vitesse constante, quelle que soit la quantité de médicament contenue dans ce compartiment. 1.6.
- Cires** : formes pharmaceutiques à usage externe dont l'excipient principal est une substance grasse de nature cireuse. Ces formes sont désuètes. 1.2.
- Clairance** ou **clairance corporelle totale** : volume de plasma épuré entièrement de la substance considérée dans l'unité de temps. On appelle « clairance rénale » le volume de plasma épuré par voie rénale et « clairance métabolique » le volume de plasma épuré par le métabolisme de la substance dans l'unité de temps. 1.6.

- Cohortes** ou **études de cohortes** : groupes de sujets sélectionnés sur un ou plusieurs critères et suivis pendant un temps déterminé. 5.2.
- Colles** : pommades contenant de la gélatine ou des produits synthétiques, fortement adhérentes et imperméables (*forme pharmaceutique*). *Ces formes sont désuètes*. 1.2.
- Collutoires** : préparations de consistance semi liquide destinées à être appliquées sur les gencives et les parois internes de la cavité buccale au moyen d'un porte-coton. *Forme pharmaceutique en voie de disparition sous cette présentation, mais parfois administrée sous forme de sprays*. 1.2.
- Collyres** : solutés, rarement suspensions, dans l'eau (ou l'huile) destinés à être instillés dans le cul de sac conjonctival. *Les collyres doivent être isotoniques aux larmes, neutres et rigoureusement stériles. Ils sont habituellement présentés en flacon multidoses d'un volume de quelques millilitres et d'une durée d'utilisation limitée en raison du risque de contamination microbienne après ouverture. Pour cette raison, ils peuvent contenir un conservateur qui peut être à l'origine de rares allergies ; pour éviter cet inconvénient, certains procédés brevetés éliminent le conservateur lors de l'administration. Les collyres sont aussi maintenant présentés sous forme de doses unitaire (unidoses) sans conservateur (forme pharmaceutique)*. 1.2.
- Colorants** : excipients, substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange (poudres) ou à identifier le médicament fini. 0.3.
- Comédiateurs** : substances jouant le rôle de messenger secondaire au niveau de la synapse, libérées en même temps que le médiateur principal. 3.1.
- Comité de protection des personnes (CPP)** : organisme donnant un avis sur les garanties offertes au cours d'un essai clinique aux personnes qui acceptent d'y participer (anciennement : comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)). 5.2.
- Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP)** : organisme technique consultatif de l'Agence Européenne du Médicament. 5.1.
- Comité économique des produits de santé** : organisme administratif compétent en matière de prix des médicaments remboursables et de conventions entre l'Etat et les firmes pharmaceutiques. 5.1., 5.7.
- Commission d'autorisation de mise sur le marché** : groupe consultatif d'experts chargé de donner un avis sur les dossiers de demande ou de renouvellement des Autorisations de Mise sur le Marché. 5.2.
- Commission de la publicité et du bon usage du médicament** : groupe consultatif d'experts chargé d'examiner la publicité destinée aux professionnels de santé concernant les médicaments remboursables et celle destinée au grand public concernant la majorité des médicaments non remboursables. 5.9.
- Commission de la transparence** : groupe consultatif d'experts chargé d'évaluer le service médical attendu et l'amélioration du service médical attendu des nouveaux médicaments avec celui des produits déjà sur le marché, ainsi que de l'admission sur les listes des médicaments remboursables et des médicaments agréés aux collectivités. Appellation usuelle de la commission des médicaments de la Haute Autorité de Santé. *Elle est également chargée de la rédaction des fiches de transparence*. 5.7.
- Commission nationale de pharmacovigilance** : groupe consultatif d'experts ayant pour mission d'évaluer les effets indésirables des médicaments et de donner au directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé des avis sur les mesures qui en découlent éventuellement. 5.6.
- Compartiments** : espaces virtuels dans lesquels la substance se répartit instantanément à une concentration homogène en tous points. 1.6.
- Comprimés** : forme pharmaceutique solide obtenue par l'agglomération sous pression d'un ou plusieurs principes actifs sous forme de poudre, additionnés ou non d'excipients ou d'autres substances inactives. *Les comprimés sont de forme variable, la plus fréquemment rencontrée étant cylindrique et aplatie, parfois en bâtonnet. Ils sont homogènes. Ils permettent d'administrer par voie orale, des doses unitaires dans une gamme allant en règle générale du centigramme au demi gramme. Ils peuvent être sécables, habituellement*

en deux, parfois en quatre. Ils peuvent être protégés de l'attaque des sucs gastriques par un enrobage (comprimés à délitement entérique). 1.2.

Comprimés gynécologiques : forme pharmaceutique identique aux comprimés mais destinés à la voie vaginale. 1.2.

Conditionnements extérieurs : boîte ou récipient renfermant des conditionnements primaires. 0.3.

Conditionnements primaires : enrobage qui contient le médicament et est au contact avec lui. 0.3.

Conditions usuelles d'emploi : mode d'emploi d'une spécialité pharmaceutique (indications, contre-indications, précautions d'emploi, posologie), tel que le définit son résumé des caractéristiques. 5.5.

Conjugaison : union du principe actif (ou d'un métabolite) avec une molécule endogène. 1.4.

Consentement éclairé : acceptation libre et formellement exprimée après information, d'une personne en vue de participer à un essai clinique ou à certaines études épidémiologiques. A tendance à être généralisé à toute démarche diagnostique et thérapeutique. 5.2.

Conservateurs : excipients, substances destinés à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament. 0.3.

Consommation pharmaceutique : quantité et/ou valeur des médicaments vendus dans un secteur géographique et dans un temps donnés. 5.7.

Contrats de bon usage : contrats conclus entre l'agence régionale d'hospitalisation et un hôpital portant sur l'utilisation des médicaments au sein de l'établissement. Ces contrats peuvent aussi être nationaux. 5.7.

Côte d'exposition : probabilité qu'un événement se produise divisée par la probabilité que cet événement ne se produise pas. Utilisée pour exprimer les résultats des études cas/témoins (synonyme : *odds*). 5.2.

Couplage : processus biochimique intermédiaire entre le stimulus et l'effet pharmacodynamique. 2.1.

Courbes doses-effets : courbes représentant graphiquement la relation entre l'intensité d'un effet pharmacodynamique et le logarithme de la dose ou de la concentration de principe actif. 2.1.

Coûts : ensemble des ressources mobilisées pour traiter un patient. 5.2.

Coûts directs : somme des coûts directement liés à la réalisation d'un traitement qu'ils soient de nature médicale (médicaments, professionnels de santé, examens, hospitalisation, etc.) ou non (transports, aide de tierces personnes, aménagements mobiliers, etc.). 5.2.

Coûts indirects : coûts associés à une perte de temps, d'activité, de productivité provoqués par la maladie et le traitement. 5.2.

Coûts intangibles : traduction en valeur monétaire des souffrances physiques et psychiques, de l'altération de la qualité de vie, résultants de la maladie et du traitement. 5.2.

Crèmes : préparations de constitution semblable à celles des pommades mais de consistance plus fluide en raison de la présence d'au moins 20 % d'eau (*forme pharmaceutique*). 1.2.

Critères d'évaluation ou **critères de jugement** : paramètres permettant d'apprécier l'effet d'un médicament lors d'un essai clinique ou d'une étude épidémiologique. *On distingue des critères terminaux, de substitution et intermédiaires.* 5.2.

Critères de substitution : critères d'évaluation utilisés à la place des critères terminaux et dont la relation avec ceux-ci est déterminée. 5.2.

Critères intermédiaires : critères d'évaluation utilisés à la place des critères terminaux sans que la relation exacte entre eux soit déterminée. 5.2.

- Critères terminaux** : critères d'évaluation portant sur la mortalité et/ou la morbidité et/ou la qualité de la vie. 5.2.
- Curares** : famille pharmacothérapeutique de substances susceptibles d'interrompre la transmission de l'influx nerveux entre le nerf moteur et le muscle strié au niveau de la plaque motrice. *On distingue des curares acétylcholinomimétiques et des curares acétylcholinolytiques.* 3.3., 4.7.
- Curares acétylcholinomimétiques** ou **curares dépolarisants** : substances susceptibles de stimuler les récepteurs nicotiques musculaires et d'entraîner un bloc de transmission par dépolarisation au niveau de la plaque motrice du muscle strié ; synonyme : acétylcholinomimétiques directs nicotiques musculaires. 4.7.
- Curares acétylcholinolytiques** ou **curares acétylcholinocompétitifs** ou **curares non dépolarisants** : famille pharmacologique de substances susceptibles de bloquer les récepteurs nicotiques musculaires ; synonyme : acétylcholinolytiques directs nicotiques musculaires. 4.7.
- Cycle entéro-hépatique** : réabsorption intestinale et retour au foie d'un principe actif ou de ses métabolites après élimination biliaire. 1.5.
- Cytochromes** : enzymes hépatiques assurant le métabolisme des médicaments et pouvant être induits ou inhibés. 1.6.
- Cytokines** : autacoïdes intervenant dans les phénomènes immunitaires. 4.24.
- Délégués médicaux** (ou visiteurs médicaux) : salariés de l'industrie pharmaceutique ou de sociétés de service qui démarchent les médecins au cours de la visite médicale, et qui assurent ses relations avec les médecins dans un secteur géographique donné. 5.9.
- Demi-vie plasmatique d'élimination** (demi-vie d'élimination, improprement demi-vie) : temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament ait diminué de moitié. 1.6.
- Dénomination commune** : appellation abrégée en un seul mot d'un principe actif chimique. *Elle se substitue au nom chimique descriptif, long et complexe, et est la seule utilisée dans le langage courant. Elle comporte un suffixe commun pour chaque famille chimique ou pharmacologique. Elle est officialisée par l'OMS et prend alors le nom de « dénomination commune internationale » ou « DCI ».* 0.3., 6.8.
- Dépendance psychique** ou **assuétude** : pulsion permanente à consommer une drogue ou un médicament. *C'est une composante constante des pharmacodépendances.* 6.5.
- Dépenses pharmaceutiques** : valeur totale des achats de produits pharmaceutiques dont les médicaments. 5.7.
- Dépenses présentées au remboursement** : part des dépenses remboursables dont le remboursement est réellement demandé par les assurés sociaux. 5.7.
- Dépenses remboursables** : valeur des achats de médicaments remboursables. 5.7.
- Dépenses remboursées** : valeur des remboursements effectués par l'assurance maladie compte tenu du ticket modérateur. 5.7.
- Dépositaires** : établissements pharmaceutiques participant à la répartition sans être propriétaires des médicaments. 5.3.
- Désensibilisation** ou **état réfractaire** : absence de réponse à la suite d'une stimulation prolongée d'un récepteur par un agoniste. 2.1.
- Développement** : travaux (expérimentations, essais cliniques, mises au point chimiques et industrielles, etc.) préalables à la demande de mise sur le marché ou nécessaires à la modification de ses termes. *On distingue le développement pharmaceutique, le développement industriel et commercial, le développement préclinique et le développement clinique.* 5.3.

- Développement clinique** : essais cliniques des médicaments en vue de l'obtention ou de la modification de l'AMM (dossier clinique). 5.3.
- Développement préclinique** : expérimentation *in vitro* et *in vivo* chez l'animal en vue de l'obtention ou de la modification de l'AMM (dossier pharmacotoxicologique). 5.3.
- Diffusion** : passage du médicament hors du plasma vers les tissus. 1.3.
- Diffusion facilitée** : mécanisme passif de franchissement d'une barrière grâce à un transporteur. 1.1.
- Diffusion non ionique** : mécanisme passif de franchissement d'une barrière de nature lipidique par une molécule sous forme neutre, non ionisée. 1.1.
- Diffusion passive** : mécanisme de franchissement d'une barrière grâce à des solutions de continuité. 1.1.
- Diluants** (ou véhicules) : excipient, phase continue qui permet la solution ou la dispersion en son sein des principes actifs et des autres excipients. 0.3.
- Direction de la sécurité sociale (DSS)** : direction d'administration centrale compétente, sous l'autorité du ministre chargé des Affaires Sociales, en matière de Sécurité Sociale. 5.1.
- Direction des stratégies industrielles (DSI)** : direction d'administration centrale compétente, sous l'autorité du ministre chargé de l'industrie, en matière, notamment, d'industrie pharmaceutique. 5.1.
- Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF)** : direction d'administration centrale compétente, sous l'autorité du ministre chargé de l'économie, notamment en matière d'économie de la pharmacie et du médicament. 5.1.
- Direction générale de la santé (DGS)** : direction d'administration centrale compétente, sous l'autorité du ministre chargé de la santé, en matière notamment de pharmacie et de médicament. 5.1.
- Dispensation** : acte pharmaceutique incluant l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, éventuellement la préparation du médicament et sa délivrance accompagnée du conseil pharmaceutique. 5.3.
- Disposition à payer** : ou propension à payer ; somme que les agents économiques (et les patients) déclarent être prêts à payer pour bénéficier d'un bien, d'un service ou, ici, d'un traitement. Sert théoriquement à valoriser les coûts et bénéfices d'un traitement. 5.2.
- Domaine en pharmacologie et en physiologie** : ensemble de synapses ayant le même médiateur chimique. 3.1.
- Données actuelles de la science (DAS)** : ensemble des connaissances démontrées scientifiquement, en règle par des essais contrôlés et une méta-analyse, concernant un médicament, une classe pharmacothérapeutique, une stratégie thérapeutique. 5.8.
- Dopaminergiques** : synonyme de dopaminomimétiques. *S'emploie comme substantif ou comme adjectif*. 3.4.
- Dopaminergiques directs** : synonyme de dopaminomimétiques directs. 3.4.
- Dopaminergiques indirects** : substances augmentant la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse dopaminergique. 3.4.
- Dopaminolytiques** : substances qui entravent le fonctionnement de la synapse dopaminergique. *On distingue des dopaminolytiques directs et indirects*. 3.4.
- Dopaminolytiques directs** : antagonistes directs ou de compétition, substances pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs dopaminergiques. 3.4.
- Dopaminolytiques indirects** : substances diminuant la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse dopaminergique. 3.4.

- Dopaminomimétiques** : substances susceptibles d'entraîner la stimulation de récepteurs dopaminergiques. *On distingue des dopaminomimétiques directs et indirects.* 3.4.
- Dopaminomimétiques directs** : agonistes possédant une affinité et une efficacité pour les récepteurs dopaminergiques. 3.4.
- Dose de charge** : quantité importante de médicament administrée lors de la première prise de manière à atteindre rapidement des concentrations efficaces dans l'organisme. 1.4.
- Dose unitaire** : quantité minimale de médicament destinée à être administrée en une fois ; synonyme : unidose. 0.3.
- Doses d'exonération** : doses en dessous desquelles une substance vénéneuse figurant dans une préparation est dispensée des règles résultant de son classement ou soumise à un classement moins rigoureux. 5.1.
- Double aveugle ou essais cliniques en double aveugle** : essais contrôlés au cours duquel l'investigateur et le malade ignorent le lot administré à celui-ci. 5.2.
- Double insu** : voir double aveugle. 5.2.
- Dragées** (ou comprimés enrobés) : forme pharmaceutique solide comportant un noyau pulvérulent, comprimé ou non, et enrobé de sucre. 1.2.
- Dragées à noyau mou** : dragées contenant quelques gouttes d'un soluté médicamenteux, devant être croquées et destinées à l'administration de doses unitaires par voie sublinguale (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Drogues** : substances, autres que les médicaments, susceptibles d'entraîner une toxicomanie. 6.5.
- Drogues ou drogues en nature** : toute matière première susceptible d'être à l'origine d'un médicament. *Ce sens est différent du sens courant (cf. : pharmacodépendance). En revanche, n'a jamais le sens de médicament.* 0.3.
- Eaux distillées** : voir hydrolés. 1.2.
- Echantillons** : spécimens d'une spécialité pharmaceutique que le fabricant est autorisé à remettre à un professionnel de santé à sa demande, sous certaines conditions et dans certaines limites. 5.9.
- Edulcorants** (ou correctifs) : excipients, modificateurs du goût permettant de rendre une préparation destinée à la voie orale agréable et/ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif. 0.3.
- Effecteur** : organe cible au niveau duquel la transmission de l'information entraîne un effet pharmacodynamique ou une réponse. 3.1.
- Effervescents** : poudres en vrac ou sous forme de comprimés qui, au contact de l'eau, se dissolvent en dégageant du gaz carbonique. 1.2.
- Effet anti-arythmique** : propriété d'un principe actif qui s'oppose à la naissance de rythmes anormaux ou de contractions ectopiques cardiaques.
- Effet bathmotrope** : effet d'un principe actif sur l'excitabilité myocardique. *Peut être positif ou négatif.* 3.2., 3.3.
- Effet chronotrope** : effet d'un principe actif sur le rythme cardiaque. *Peut être positif ou négatif.* 3.2., 3.3.
- Effet de premier passage** : franchissement partiel de la muqueuse intestinale et/ou métabolisation d'un principe actif administré par voie orale au cours de son absorption intestinale et de son premier passage par le foie. *Ce phénomène a pour effet de diminuer la biodisponibilité, voire de rendre le produit inactif par cette voie.* 1.4.
- Effet dromotrope** : effet d'un principe actif sur la conduction auriculo-ventriculaire. *Peut être positif ou négatif.* 3.2., 3.3.

- Effet inotrope** : effet d'un principe actif sur la force des contractions cardiaques. *Peut être positif ou négatif.* 3.2., 3.3.
- Effet nocebo** : s'entend de l'effet placebo lorsqu'il engendre des effets indésirables. 2.2., 2.6.
- Effet pharmacodynamique** : modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un principe actif au sein d'un système biologique. 2.1.
- Effet placebo** : modification fonctionnelle (ou organique) résultant de l'administration d'un médicament, indépendante de la nature chimique de la substance et de ses propriétés physico-chimiques, liée à l'intervention de phénomènes de nature psychique. 2.2.
- Effet principal** : effet pharmacodynamique utilisé en thérapeutique. 2.1.
- Effet structure** : augmentation de la consommation pharmaceutique déduction faite des augmentations de quantités et de prix. 5.7.
- Effet thérapeutique** : effet préventif ou curatif d'un médicament vis-à-vis d'une maladie ; synonyme : bénéfice thérapeutique, intérêt thérapeutique. 2.3.
- Effets adrénergiques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation des récepteurs adrénergiques et de la mise en oeuvre des effecteurs du système orthosympathique. 3.2.
- Effets dopaminergiques** : effets pharmacodynamiques résultants de la stimulation des récepteurs dopaminergiques. 3.4.
- Effets gaba-ergiques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation de récepteurs gaba-ergiques. 3.7.
- Effets glutaminergiques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation de récepteurs glutaminergiques. 3.7.
- Effets histaminergiques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation de récepteurs histaminergiques. 3.9.
- Effets indésirables** : manifestation nocive, non désirée, survenant chez un patient traité, ou ayant été traité, par un médicament à la posologie usuelle et attribuée à celui-ci. *Les effets indésirables peuvent être attendus ou inattendus.* 2.6.
- Effets indésirables attendus** : effets indésirables connus, en pratique figurant dans le résumé des caractéristiques du produit. 5.6.
- Effets indésirables graves** : effet indésirable ayant entraîné la mort, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation. 2.6., 5.6.
- Effets indésirables inattendus** : effet indésirable non répertorié dans le résumé des caractéristiques du produit. 5.6.
- Effets muscariniques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation des récepteurs muscariniques et de la mise en jeu des effecteurs du système parasympathique. 3.3.
- Effets nicotiniques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation des récepteurs nicotiniques ganglionnaires. 3.3.
- Effets purinergiques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation de récepteurs purinergiques. 3.6.
- Effets secondaires** ou **latéraux** : effets pharmacodynamiques, donc attendus, mais non utilisés en thérapeutique. 2.1., 2.6.
- Effets sérotoninergiques** : effets pharmacodynamiques résultant de la stimulation de récepteurs sérotoninergiques. 2.5.

Effets toxiques : manifestations nocives résultant d'un surdosage aigu ou chronique. 2.6., 6.2.

Efficacité :

- bénéfice thérapeutique apporté par un médicament en termes de critères terminaux ; mesuré par les essais cliniques de phase III ; constitue l'un des critères de l'AMM. 5.2., 5.4.
- paramètre mesurant l'intensité relative de l'effet pharmacodynamique provoqué par un agoniste. 2.1.

Efficacité réelle : bénéfice thérapeutique apporté par un médicament en termes de critères terminaux mesuré dans les conditions usuelles d'utilisation. 5.2.

Eicosanoïdes : autacoïdes dérivant des phospholipides membranaires. *Les eicosanoïdes comprennent les prostaglandines, la prostacycline, le thromboxane et les leucotriènes.* 3.1., 3.19.

Élimination : rejet hors de l'organisme et transformation en métabolites du principe actif. 1.5.

Elixirs médicamenteux : préparations à base de sirop ou de glycérine et d'alcool contenant des substances médicamenteuses et aromatiques (*forme pharmaceutique exceptionnellement utilisée*). 1.2.

Empâtres : préparations adhésives et occlusives à base de savon à l'oxyde de plomb, de résines, ou de caoutchouc (*forme pharmaceutique*). 1.2.

Enfant : être humain de 30 mois à 15 ans. 2.5.

Équivalents thérapeutiques : ensemble des principes actifs et des spécialités pharmaceutiques permettant de traiter la même pathologie, en principe avec une efficacité comparable, en règle avec le même mécanisme d'action. 5.8.

Espèces : en pharmacognosie, mélange de plusieurs plantes ou parties de plantes séchées et coupées en morceaux grossiers (*forme officinale élémentaire, usage interne sous forme de tisanes*). 1.2.

Essais cliniques : recherche à caractère expérimental suivant un protocole défini préalablement comportant l'administration à l'homme de médicaments, dans le but d'en évaluer l'efficacité et la sécurité ou encore d'en étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. *Ces essais constituent le développement clinique. On distingue trois phases dans les essais cliniques, I, II et III.* 5.2.

Essais contrôlés ou comparatifs : essais d'un médicament comportant deux groupes de patients, l'un recevant le produit à essayer (« *verum* »), l'autre un placebo ou une substance de référence. 5.2.

Essais de cancérogénèse : recherche chez l'animal de l'apparition de tumeurs. 5.2.

Essais de mutagénèse : recherche *in vitro* des effets sur les chromosomes et l'ADN. 5.2.

Essais de tératogénèse : recherche chez l'animal de l'apparition de malformations foetales. 5.2.

Essais de toxicologie : recherche d'effets nocifs sur l'animal ou des systèmes biologiques de médicaments potentiels. *On distingue les toxicologies aiguë, subaiguë, chronique et locale.* 5.2.

Essais pragmatiques : essais visant à évaluer comparativement l'intérêt global d'une stratégie thérapeutique ou d'un traitement médicamenteux en usage courant. *Constituent en fait des études.* 5.2.

Essences :

- principes volatils d'origine végétale
- ou huiles essentielles : produits de composition généralement assez complexe, renfermant les substances volatiles contenues dans les végétaux et plus ou moins modifiées par la préparation (*forme officinale élémentaire, usage externe et surtout interne*). *Les huiles essentielles sont utilisées sous le nom d'« aromathérapie » comme « médecine douce », pratique d'efficacité contestée et parfois dangereuse.* 1.2.

Essentiellement similaires : spécialités pharmaceutiques dispensées de tout ou de partie du dossier en vue de l'AMM. *Littéralement, les critères de définition de cette catégorie de produits sont les mêmes que ceux des génériques, mais la finalité est tout autre.* 5.8.

- Etablissement pharmaceutique** : société dont le propriétaire est un pharmacien ou dont un pharmacien participe à la direction générale (pharmacien responsable), et qui se livre à une activité pharmaceutique de fabrication, d'exploitation ou de répartition de médicaments. 5.1.
- Etat d'équilibre** : variations cycliques à l'identique des concentrations plasmatiques lors d'administrations régulièrement répétées. 1.6.
- Ethnopharmacologie** : branche de la pharmacologie qui étudie les effets des médicaments selon les populations qui les utilisent traditionnellement. 0.3.
- Etudes** : évaluations scientifiques de l'efficacité, de la sécurité ou de l'usage des médicaments chez l'homme, en dehors de leur administration selon un protocole préalable. 5.2.
- Etudes coûts-bénéfices** : comparaison des coûts engagés par un traitement avec les bénéfices en résultant, le tout étant exprimé en termes monétaires. 5.2.
- Etudes coûts-coûts** : comparaison des coûts de traitements d'efficacité thérapeutique équivalente. 5.2
- Etudes coûts-efficacité** : comparaison du rapport du solde des coûts engagés et des coûts évités par des traitements à leur résultat médical net (mesuré selon divers critères : morbidité, mortalité, survie, etc.). 5.2.
- Etudes coûts-utilité** : comparaison semblable à celle des études coûts-efficacité, mais où le résultat médical net est pondéré par son utilité entendue comme les préférences en termes de condition de vie exprimées par les patients. 5.2.
- Etudes des fonctions de reproduction** : recherche chez l'animal des effets sur la fertilité, l'oeuf, l'embryon, le foetus et l'accouchement. *Constituent en fait des essais*. 5.2.
- Etudes observationnelles** (épidémiologie descriptive) : recueil de données dans une population sans intervention sur le cours naturel des choses. 5.2.
- Etudes pharmaco-économiques** : études portant sur l'économie du médicament ou d'un médicament donné. *On distingue des études de minimisation des coûts, des études coût-efficacité, des études coût-utilité et des études coût-bénéfice*. 5.2.
- Excipients** : constituants inactifs du médicament (hors principes actifs et adjuvants). *Les excipients comprennent notamment les colorants, les conservateurs, les diluants et les agrégants*. 0.3.
- Excitoganglionnaires** : substances susceptibles de stimuler les récepteurs nicotiques ganglionnaires ; synonyme : acétylcholinomimétiques directs nicotiques ganglionnaires. 3.3., 4.6.
- Exonérations** : voir doses d'exonération et dispense du ticket modérateur. 5.1., 5.7.
- Extraits** : préparations obtenues par action d'un solvant sur une drogue végétale (épuisement) suivi d'une phase de concentration. *Selon le solvant on distingue des extraits aqueux, alcooliques ou éthers ; selon le degré de concentration des extraits fluides, mous, fermes ou durs. Les procédés d'épuisement sont la macération (solvant froid), la digestion (solvant tiède), la décoction (solvant bouillant), l'infusion ou la percolation (forme officinale élémentaire, usage externe et interne sous différentes formes pharmaceutiques)*. 1.2.
- Facteur de risque** : caractéristique innée ou acquise d'un individu ou élément de l'environnement susceptible d'accroître la probabilité de survenue d'une pathologie ou d'un effet particulier d'un xénobiotique ou d'un médicament. La notion de facteur de risque doit supplanter en médecine la notion de causalité univoque qui n'en représente qu'un cas limite et somme toute relativement rare. 5.2.
- Famille chimique** : ensemble de principes actifs ayant en commun un même squelette chimique. 6.1.
- Famille pharmacologique** : ensemble de principes actifs ayant en commun un même effet pharmacodynamique. 6.1.

- Famille pharmacothérapeutique** : ensemble de principes actifs ayant en commun un même effet thérapeutique. 6.1.
- Farines** : poudres hétérogènes obtenues par un broyage grossier d'amandes entières (*forme officinale élémentaire, usage externe sous forme de cataplasmes ou de sinapismes*). 1.2.
- Faux médiateurs** ou **faux transmetteurs** : substances prenant la place d'un neuromédiateur dans les vésicules synaptiques. *Les faux médiateurs peuvent être actifs ou passifs*. 3.2.
- Fiches d'information thérapeutique** : document concernant un médicament d'exception, que le médecin s'engage à respecter lorsqu'il prescrit celui-ci. 5.7.
- Fiches de transparence** : documents concernant une classe pharmacothérapeutique et comparant les spécialités en faisant partie au point de vue médical et économique. *Elles sont établies par la commission de la transparence, en principe actualisées annuellement et envoyées à tout prescripteur ; tombées plus ou moins en désuétude*. 5.9.
- Filtration** : mécanisme de franchissement d'une barrière à travers des pores ou des orifices sous l'effet d'une pression.
- Flacons** : récipients dont la fermeture après remplissage est assurée par un matériau autre que le verre ; le contenu est prélevé en une (dose unitaire) ou plusieurs (flacons multidoses) fois. 0.3.
- Formes à diviser** : formes pharmaceutiques devant être fractionnées en prélevant la quantité désirée pour chaque administration. 0.3.
- Formes à libération prolongée (LP)** : formes pharmaceutiques particulières permettant d'augmenter la durée de la libération du principe actif dans l'organisme (phase galénique). 1.2.
- Formes divisées** (ou unitaires) : formes pharmaceutiques présentées en unités de prise. 0.3.
- Formes officinales élémentaires (FOE)** : préparations standardisées obtenues à partir de drogues en nature, habituellement végétales, selon des procédés inscrits à la pharmacopée. *Elles sont désignées par le nom de la forme suivi de celui de la drogue*. 0.3.
- Formes pharmaceutiques** : formes sous lesquelles le médicament est présenté en vue de son administration à l'homme. 0.3.
- Formes retard** : formes pharmaceutiques particulières permettant de retarder (formes à libération retardée) et parfois de prolonger la libération du principe actif dans l'organisme (formes à libération prolongée). 1.2.
- Fumigations** : émission de gaz ou de vapeurs dans l'atmosphère dans un but de désinfection ou de désodorisation. 1.2.
- GABA-ergiques** : synonyme de GABA-mimétiques. *S'emploie comme substantif et comme adjectif*. 3.7.
- GABAlytiques** : substances qui entravent le fonctionnement de la synapse GABA-ergique. 3.7.
- GABA-mimétiques** : substances susceptibles d'entraîner la stimulation de récepteurs GABA-ergiques. *On distingue des GABA-mimétiques directs (agonistes doués d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs GABA-ergiques) et des GABA-mimétiques indirects (substances qui augmentent la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse GABA-ergique)*.
- Ganglioplégiques** : famille pharmacologique de substances susceptibles de bloquer les récepteurs nicotiques ganglionnaires ; synonyme : acétylcholinolytiques ou anticholinergiques nicotiques ganglionnaires. 3.3., 4.6.
- Gargarismes** ou **bains de bouche** : préparations aqueuses destinées au lavage de la bouche et de la gorge. *Forme pharmaceutique dont l'effet est essentiellement antérieur. Ils doivent être recrachés et non avalés*. 1.2.

- Gélules** : forme pharmaceutique constituée par deux cylindres en gélatine colorée, fermés à l'une de leur extrémité par une calotte sphérique, s'emboîtant hermétiquement l'un dans l'autre. *Les gélules servent à administrer par voie orale des doses unitaires de poudres actives dans une gamme allant de 10 cg à 1 g.* 1.2.
- Générateur** : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio-pharmaceutique. 5.1.
- Génériques** : spécialités pharmaceutiques définies, selon le décret du 13 mars 1997, comme ayant le même principe actif (ou les mêmes principes actifs), la même forme pharmaceutique (pour la voie orale il est admis que les formes à libération immédiate sont substituables), le même dosage (dose unitaire) qu'une spécialité pharmaceutique existante, dite « princeps », dont elle est bio-équivalente (cette bioéquivalence étant au besoin démontrée par une étude de biodisponibilité). *En pratique, sont des génériques les spécialités pharmaceutiques inscrites sur le répertoire des génériques établi par l'AFSSAPS.* 5.4.
- Gestion de la maladie** : en anglais *disease management*. Approche sanitaire et économique consistant à planifier et à prendre en charge le traitement et les conditions de vie au cours d'affections chroniques. 5.2.
- Glossettes** : comprimés de petite taille destinés à l'administration de doses unitaires par voie sublinguale (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Glucosides** : hétérosides de structure complexe et d'origine végétale. 0.3.
- Glutaminolytiques** : substances susceptibles d'entraver le fonctionnement de la synapse glutaminergique. 5.7.
- Glutaminomimétiques** ou **glutaminergiques** : substances susceptibles de provoquer la stimulation de récepteurs glutaminergiques. 3.7.
- Glycérolés** ou **glycérés** : préparations dermatologiques dont l'excipient est le glycérolé d'amidon (mélange d'amidon de blé, d'eau et de glycérine) (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Glycinolytiques** : substances qui entravent le fonctionnement de la synapse glycinergique. *On distingue des glycinolytiques directs (antagonistes de compétition) et indirects.* 3.7.
- Gommes** ou **mucilages** : matières végétales amylacées qui gonflent dans l'eau en donnant naissance à une pâte. 1.2.
- Gouttes** : unité de prise d'un médicament sous forme de soluté, délivrée grâce à un « compte-gouttes ». 0.3.
- Granules** : petites pilules d'un poids de 6 cg servant à administrer des produits fortement toxiques. *La couleur indiquait la teneur en principe actif : blanche 1 mg, verte 1/2 mg, jaune 1/4 mg, rose 1/10 mg. Cette forme n'est pratiquement plus utilisée.* 1.2.
- Granulés** ou **saccharures granulés** : grains vermiformes faits de poudres ou d'extraits additionnés de sirop aromatisé. *C'est une forme à diviser, administrée par cuillères ou mesurette ad hoc.* 1.2.
- Grossistes-répartiteurs** : établissements pharmaceutiques, relevant en France d'un statut spécial et participant à la répartition, autorisés à pratiquer le commerce de gros des médicaments. 5.3.
- Groupes** ou **bras** : ou lots (à éviter), ensemble de personnes recevant le même traitement au cours d'un essai clinique. 5.2.
- Groupes homogènes de malades** : ensemble des malades présentant une pathologie semblable entraînant des conséquences sanitaires, thérapeutiques et économiques similaires. Utilisés essentiellement comme référence d'activité dans les hôpitaux grâce à la collecte systématique des données cliniques (programme de médicalisation des systèmes d'information ou PMSI). 5.2.
- Groupes parallèles** : plan expérimental consistant à comparer l'évolution de deux groupes de personnes recevant l'un le médicament à tester l'autre le placebo ou le traitement de référence. 5.2.

Histaminergiques : synonyme d'histaminomimétiques. *S'emploie comme substantif et comme adjectif*. 3.9.

Histaminolytiques : substances susceptibles d'entraver le fonctionnement du système histaminergique. *On distingue des histaminolytiques directs (antihistaminiques) et indirects*. 3.9.

Histaminomimétiques : substances susceptibles d'entraîner la stimulation de récepteurs histaminergiques. 3.9.

Hormones : substances chimiques sécrétées par les glandes endocrines, transportées par le sang et responsables de la transmission à distance de l'information. 3.1.

Hormones locales : voir autacoïdes. 3.1.

Huiles : corps gras liquides d'origine végétale. 0.3.

Huiles fixes : corps gras liquides obtenus par expression de graines ou d'amandes servant de solvants pour la fabrication d'huiles médicinales. 0.3.

Hydrolats ou **eaux distillées** : produits de la distillation d'une drogue (végétale), le solvant étant l'eau (*forme officinale élémentaire désuète*). 1.2.

Hydrolés : solution aqueuse (*forme officinale élémentaire, terme employé pour les drogues végétales*). 1.2.

Iatrogénie : ensemble des effets nocifs engendrés par les thérapeutiques ou (sens étymologique) par le médecin (adjectif : iatrogène). 5.6.

Idiosyncrasie : état d'un organisme entraînant pour une raison indéterminée, une réponse inattendue lors de l'administration d'un médicament. 2.5.

Impact de Santé Publique : intérêt de santé publique pondéré par l'importance de la population concernée. 5.2., 5.7.

Implants : voir pellets. 1.2.

Imputabilité : probabilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une manifestation nocive chez un patient donné. 5.6.

Incompatibilités : situations où le mélange hors de l'organisme de plusieurs substances actives ou non aboutit à une préparation inadmissible (par la voie choisie), inefficace ou dangereuse. 3.4.

Indications : pathologies dans lesquelles l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique est reconnue par l'AMM. *Figurent dans le résumé des caractéristiques du produit*. 5.4.

Induction enzymatique : accroissement de la synthèse ou de l'activité d'une enzyme participant au métabolisme d'un principe actif. 1.4., 6.10.

Inhalations : procédé consistant à respirer profondément un principe médicamenteux à l'état de gaz, de vapeur ou de fumée. *En vue d'une action locale plus ou moins profonde sur l'arbre respiratoire, l'inhalation peut être réalisée au moyen d'un « inhalateur » ou plus simplement d'un bol et d'une serviette (la combustion de poudres ou l'usage de cigarettes sont totalement abandonnées).*

Le passage des principes actifs à travers l'alvéole pulmonaire est à la base de l'anesthésie par inhalation.

Le terme d'inhalation est maintenant couramment utilisé pour désigner l'administration de poudres ou de pulvérisations à visée anti-asthmatique au moyen de dispositifs variés brevetés. 1.2.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : famille pharmacologique de substances qui diminuent la formation d'angiotensine II en inhibant l'enzyme qui régule sa formation.

Inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (IMAO) : famille pharmacologique de substances ayant en commun leur mode d'action par inhibition de la mono-amino-oxydase. 3.2., 4.2.

- Inhibiteurs des cholinestérases** : substances inhibant l'activité des cholinestérases tissulaires. *Ce sont des acétylcholinomimétiques indirects.* 3.3., 4.8.
- Inhibition enzymatique** : diminution ou blocage de la synthèse ou de l'activité d'une enzyme participant au métabolisme d'un principe actif. 1.4., 6.11.
- Interactions** : modifications des effets résultant de l'administration concomitante de deux ou plusieurs substances. 2.4.
- Interaction allostérique** : interaction pharmacodynamique résultant de la fixation d'une substance sur un site secondaire, dit allostérique, du récepteur, et entraînant une modification du site actif plus ou moins favorable à la fixation et à l'efficacité de l'agoniste. 2.4.
- Interaction chimique** : interaction de deux substances résultant d'une combinaison chimique, molécule à molécule. 2.4.
- Interaction cinétique** : interaction résultant de la modification de la pharmacocinétique d'une substance active par une autre substance active ou inactive. 2.4.
- Interaction compétitive** : interaction pharmacodynamique résultant de la fixation de deux molécules sur le même site actif. 2.4.
- Interaction fonctionnelle** : interaction pharmacodynamique au niveau du couplage. 2.4.
- Interaction pharmacodynamique** : interaction au niveau des récepteurs ou du couplage. *Ce type d'interaction peut être compétitif, irréversible par blocage, allostérique ou fonctionnel.* 2.4.
- Interaction physiologique** : interaction résultant de l'action de deux substances sur des fonctions physiologiques différentes dont les effets s'ajoutent ou se contrarient. 2.4.
- Intérêt de Santé Publique** : bénéfices apportés par l'usage d'un médicament à l'état de santé de la population.
- Intermédiaires** : substances inactives permettant la réalisation matérielle ou assurant la stabilité d'une préparation médicamenteuse (*exemple : émulsionnant*). 0.3.
- Intolérance relative** : état constitutionnel s'accompagnant d'une réponse excessive à une dose donnée de médicament. 2.5.
- Intoxications médicamenteuses** : manifestations nocives résultant de l'administration, habituellement en une fois, d'une quantité excessive d'un ou plusieurs médicaments. 2.6., 6.2.
- Inversion d'action** : interaction entraînant un effet pharmacodynamique opposé à celui d'une substance utilisée seule. 2.4.
- Investigateur** : personne morale ou physique qui met en oeuvre une recherche pour le compte d'un promoteur. 5.2.
- Latex** : sucs végétaux riches en matières élastiques qui durcissent à l'air. 0.3.
- Lavements** : solutions ou suspensions dans l'eau destinées à être introduites dans le rectum. *Les lavements sont traditionnellement administrés au moyen d'une poire ou d'un bock. On distingue selon leur finalité des lavements évacuateurs, médicamenteux ou nutritifs. L'industrie présente des spécialités conditionnées en doses unitaires (micro lavements) sous forme prête à l'emploi. (forme pharmaceutique).* 1.2.
- Les entreprises du médicament (LEEM)** : syndicat patronal regroupant les laboratoires pharmaceutiques, maisons mères ou filiales, opérant en France (*anciennement, syndicat national de l'industrie pharmaceutique, SNIP*). 5.7.
- Limonades** : boissons sucrées contenant du jus de fruits acides ou par extension des acides (*forme pharmaceutique désuète*). 1.2.

- Liniments** : préparations destinées à être employées en onctions ou en frictions sur la peau (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Liste des médicaments admis au remboursement** : répertoire officiel des médicaments remboursables. 5.7.
- Liste des médicaments agréés aux collectivités** : répertoire officiel des médicaments dont l'utilisation est autorisée dans le cadre de l'assurance maladie, dans les hôpitaux publics ou participant au service public et dans divers établissements sanitaires. 5.7.
- Liste positive** : liste limitative de produits bénéficiant de dispositions réglementaires données.
- Liste négative** : liste limitative de produits exclus du bénéfice de dispositions réglementaires données.
- Liste I et liste II** : listes comprenant des substances vénéneuses présentant des risques directs ou indirects pour la santé. *La liste I comprend les substances présentant les risques les plus élevés.* 5.1., 5.5.
- Loi du 27 janvier 1993** ou **loi « avantages »** : loi interdisant ou limitant sous certaines conditions et suivant certaines procédures, tout avantage matériel consenti par un laboratoire pharmaceutique à un professionnel de santé. 5.9.
- Loi HURIET-SERUSCLAT** : appellation courante de la loi du 20 décembre 1988 modifiée sur la protection des personnes acceptant de participer à une recherche biomédicale. 5.2.
- Lot** : a) lot de fabrication : médicaments résultant d'une campagne de fabrication et caractérisés par un même numéro d'ordre. 5.3.
b) synonyme de groupe (*à éviter*). 4.2.
- Lotions** : préparations aqueuses, parfois légèrement alcoolisées, qui contiennent en suspension ou en solution diverses substances médicamenteuses et qui sont destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Mannes** : exsudations végétales riches en sucres. 0.3.
- Matériel de visite** : documents publicitaires contrôlés par l'AFSSAPS que le délégué médical utilise au cours de la visite médicale, mais qui ne sont pas remis au médecin. 5.9.
- Médecine fondée sur les preuves** ou **médecine factuelle** : théorie consistant à limiter la pratique médicale aux données actuelles de la science. 5.8.
- Médicament** : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit administré à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques. 0.3., 5.1.
- Médicament homéopathique** : tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelées « souches homéopathiques » selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou à défaut par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans un état membre (de l'Union Européenne). 5.1., 4.29.
- Médicament immunologique** : tout médicament consistant en :
- allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant
 - vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive, ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité. 4.24., 5.1.
- Médicament radio-pharmaceutique** : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales. 5.1.
- Médicaments à prescription restreinte** : médicaments ne pouvant être prescrits que par certains médecins. *On distingue des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des médicaments à prescription initiale*

hospitalière, des médicaments nécessitant une surveillance particulière et des médicaments de prescription réservée ou de renouvellement réservé à certaines catégories de praticiens. 5.1.

Médicaments conseil : médicaments non listés et non remboursables pour lesquels la publicité auprès du public est interdite et qui sont conseillés par le pharmacien. 5.9.

Médicaments d'automédication : spécialités pharmaceutiques prévues et conçues pour être utilisées sans l'intervention du médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien. 5.5.

Médicaments d'exception : médicaments onéreux dont la prescription doit être établie sur un modèle spécial d'ordonnance attestant qu'elle est en conformité avec la « fiche d'information thérapeutique » du produit établie par la commission de la transparence après avis du Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale. 5.7.

Médicaments grand public : médicaments non listés et non remboursables pour lesquels la publicité auprès du public par les médias habituels, est autorisée. 5.9.

Médicaments non remboursables : médicaments dont le coût n'est pas pris en charge par l'assurance maladie. 5.7.

Médicaments orphelins : médicaments destinés au traitement de pathologies rares. 5.4.

Médicaments remboursables : médicaments dont le coût est pris en charge, totalement ou partiellement, par l'assurance maladie. 5.7.

Médication familiale : médicaments utilisés sans que l'intervention d'un praticien de santé soit obligatoire, même si elle est effective (*voir automédication*) 5.5.

Médication officinale : ensemble des moyens médicamenteux ou autres, non soumis aux règles de la prescription obligatoire, proposés par le pharmacien d'officine à des patients venus faire appel à sa compétence scientifique (*voir automédication*). 5.5.

Mellites : préparations liquides de consistance sirupeuse due à une forte proportion de miel dont l'excipient est l'eau ou le vinaigre (oxymiels) (*forme pharmaceutique pratiquement abandonnée*). 1.2.

Membrane postsynaptique : membrane cytoplasmique du neurone ou de l'effecteur situé en aval de la synapse. 3.1.

Membrane présynaptique : membrane cytoplasmique du neurone situé en amont de la synapse, au niveau de laquelle est libéré le neuromédiateur. 3.1.

Même, même, même ou 3M : appellation non reconnue mais commode, pour les spécialités pharmaceutiques ayant même principe actif, même forme pharmaceutique et même dosage qu'une spécialité existante, mais ne figurant pas dans le répertoire des génériques de l'AFSSAPS. 5.4.

Messagers : substances chimiques responsables de la transmission de l'information dans l'organisme. *Les messagers comprennent les neuromédiateurs, les hormones, les neuro-hormones et les autacoïdes.* 3.1.

Mésusage : utilisation d'un médicament non conforme au résumé des caractéristiques du produit. 5.5.

Méta-analyse : technique d'analyse statistique d'un ensemble d'essais cliniques aussi homogènes que possibles portant sur le même problème. 5.2.

Métabolisme des médicaments : transformations chimiques subies par les molécules de principe actif dans l'organisme. 1.4.

Métabolites : substances résultant de la transformation (du métabolisme) subie par le principe actif dans l'organisme. *Un même principe actif peut donner naissance à plusieurs métabolites et ceux-ci à une cascade de métabolites. Un métabolite peut être pharmacodynamiquement actif, toxique (radical libre, métabolite réactif), moins actif (désactivation), inactif (détoxication, inactivation).* 1.4.

Minimisation des coûts : voir études coûts-coûts. 5.2.

Mixtures : mélanges mal déterminés de principes actifs et d'édulcorants liquides n'entrant pas dans les autres définitions (*forme pharmaceutique*). 1.2.

Modèles :

- a) représentations graphiques et mathématiques de la pharmacocinétique des médicaments. 1.6.
- b) simulations graphiques et mathématiques de la mise en œuvre d'un traitement afin de prédire les résultats cliniques ou financiers auxquels on pourrait s'attendre. 5.2.

Modèles PK/PD : modèles mettant en relation la cinétique d'un médicament dans l'organisme (dans le plasma, dans la biophase) avec l'intensité des effets pharmacodynamiques en fonction du temps. 5.2.

Modélisation : techniques graphiques et mathématiques utilisées pour simuler des processus et des événements réels afin d'en prévoir le déroulement.

Modulation : modification adaptative de la transmission du message au niveau d'une synapse sous l'influence de cotransmetteurs ou de neuromodulateurs. 3.1.

Monopole pharmaceutique : disposition légale réservant la vente des médicaments aux pharmaciens. 5.3.

Mucilages : voir gommes. 1.2.

Muscariniques : famille pharmacologique, dont le type est la muscarine ; synonymes : acétylcholinomimétiques (directs) muscariniques, parasympathomimétiques directs. 3.3., 4.5.

Multidoses : conditionnements contenant plusieurs doses d'un médicament (*voir formes à diviser*). 0.3.

Mutualité sociale agricole (MSA) : caisse nationale des travailleurs agricoles, exploitants, salariés et leurs ayant droits. 5.7.

Mydriatiques : famille pharmacothérapeutique de substances susceptibles de provoquer une mydriase passive par effet parasympatholytique. 3.3., 4.9.

Nébulisat ou **atomisat** : forme particulière de préparation d'extraits, le solvant étant projeté sous forme de brouillard dans un courant d'air chaud (*forme officinale élémentaire*). 1.2.

Neuro-hormones : substances chimiques sécrétées par les neurones, transportées par le sang et responsables de la transmission à distance de l'information. 3.1.

Neuroleptiques : famille pharmacothérapeutique de substances psychotropes (agissant sur le psychisme) actives dans la schizophrénie. 3.4.

Neuromédiateurs ou **médiateurs** ou **médiateurs chimiques** : messagers chimiques responsables de la transmission de l'information au niveau des synapses entre neurones ou entre neurones et effecteurs. 3.1.

Neuromodulateurs : substances chimiques modifiant la transmission de l'information par les neuromédiateurs au niveau des synapses. 3.1.

NO ou **mono-oxyde d'azote** ou **oxyde nitreux** : radical libre jouant un rôle d'autacoïde. 3.8.

NO-lytiques : substances qui diminuent la formation de NO ou qui s'opposent à ses effets pharmacodynamiques. *En pratique il s'agit des inhibiteurs de la NO-synthétase*. 3.8.

NO-mimétiques : substances susceptibles de reproduire les effets pharmacodynamiques du NO. *En dehors du NO lui-même, ce sont les donneurs de NO, substances qui libèrent du NO dans l'organisme*. 3.8.

Notification spontanée : déclaration au système national de pharmacovigilance par les professionnels de santé, des événements nocifs survenant au cours d'un traitement par un médicament. Elle est obligatoire en France pour les effets indésirables graves. 5.6.

Nourrisson : être humain de un mois à 30 mois. 2.5.

Nouveau-né : être humain de la naissance à un mois. 2.5.

Observance ou **adhérence**, en anglais *compliance* : manière dont le malade observe les prescriptions qui lui ont été faites. 5.5.

Odds ratio : voir rapport de côtes d'exposition.

Officine ou **pharmacie d'officine** : lieu de vente au détail des médicaments ; synonyme dans le langage courant de « pharmacie ». 5.3.

Onguents : pommades contenant des résines, fortement adhérentes (*forme pharmaceutique*). 1.2.

Opothérapie : administration d'extraits tissulaires ou glandulaires plus ou moins purifiés. 0.3.

Ordonnance ou **ordonnance médicale** : document écrit établi par le médecin (ou par un prescripteur autorisé) et remis au malade, comportant ses prescriptions, notamment médicamenteuses. 5.1., 5.5.

Ovules : forme pharmaceutique de forme ovoïde, de consistance plus ou moins molle, contenant une dose unitaire et destinées à être introduites dans le vagin. *L'excipient est en général la gélatine glycinée ; leur poids moyen est de 15 g. Les comprimés gynécologiques (ou ovules secs) ont le même usage mais une consistance solide.* 1.2.

P-glycoprotéine : protéine principale d'un système de transport actif qui rejette hors de certaines cellules les médicaments y ayant pénétré. 1.3., 6.9.

Paquets : sachets (voir ce mot) en papier (*forme pharmaceutique désuète*). 1.2.

Parapharmacie : marchandises ayant trait à l'hygiène et à la santé dont la vente est autorisée dans les officines hors monopole pharmaceutique. 5.3.

Parasympatholytiques : famille pharmacologique de substances susceptibles de bloquer les récepteurs des effecteurs du système parasympathique ; synonyme : atropiniques. 3.3., 4.9.

Parasympathomimétiques directs : substances susceptibles de stimuler les effecteurs du système parasympathique ; synonyme : muscariniques. 3.3., 4.5.

Patches : forme pharmaceutique adhésive, destinée à être collée sur la peau pendant un temps prolongé et permettant la diffusion transcutanée d'un principe actif. 1.2.

Pâtes : préparations de consistance pâteuse destinées à être appliquées sur la peau. *Cette forme pharmaceutique contient une proportion de poudres (actives ou excipients) supérieure à 20 %. Selon le type d'excipient, on distingue des pâtes grasses et des pâtes à l'eau. Les pâtes grasses peuvent être dures (50 % de poudres, 50 % d'excipient gras), semi-molles (environ 1/3 de poudres) ou molles (contenant de l'huile d'amande douce). Les pâtes à l'eau ont pour excipient un mélange à parts égales de glycérine et d'eau.* 1.2.

Pâtes sucrées : forme pharmaceutique faite d'une masse semi-molle contenant des gommes, du sucre et des colorants, sous forme de cubes ou de cônes. *Actuellement, elles relèvent essentiellement de la confiserie.* 1.2.

Pathologie iatrogène : manifestations morbides liées à la thérapeutique incluant en particulier les effets toxiques et les effets indésirables des médicaments. 5.6.

Pathopharmacologie : branche de la pharmacologie qui étudie l'influence des états pathologiques sur les effets pharmacodynamiques et les réponses aux médicaments. 2.5.

Pellets ou **implants** : comprimés introduits dans le tissu sous-cutané libérant lentement des principes actifs pendant plusieurs semaines ou mois. 1.2.

Pénétration directe : introduction du médicament directement dans le torrent circulatoire sans absorption. 1.2.

- Performances** : terme proposé pour désigner les résultats cliniques de l'administration d'un médicament dans les conditions usuelles d'utilisation, comprenant l'efficacité réelle, les effets nocifs et le rapport bénéfiques/risques. 5.8.
- Pharmacie** : science et activités ayant pour objet la préparation, la fabrication, la conservation et la dispensation des médicaments. 0.3.
- Pharmacie à usage intérieur** : terme réglementaire pour la pharmacie d'un établissement de soins. 5.3.
- Pharmacie minière** : officine dont le propriétaire est une société minière. 5.3.
- Pharmacie mutualiste** : officine dont le propriétaire est une société mutualiste. 5.3.
- Pharmacocinétique** : partie de la pharmacologie ayant pour objet la description qualitative et quantitative du devenir en fonction du temps des principes actifs dans les organismes vivants. (*pharmacocinétique clinique s'il s'agit de l'homme*). 1.6.
- Pharmacodépendance** : état psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. *Ce terme est employé très largement alors qu'étymologiquement il ne devrait s'appliquer qu'aux médicaments*. 6.5.
- Pharmacodynamie** : science étudiant les effets des médicaments (et d'une manière plus large des xénobiotiques) sur les systèmes biologiques *in vitro* et sur les animaux.
- Pharmaco-économie** : partie de la pharmacologie (ou de l'économie de la santé) qui étudie l'économie du médicament et applique pour cela les techniques de la science économique. 5.2., 5.7.
- Pharmaco-épidémiologie** : partie de la pharmacologie mettant en oeuvre le raisonnement et les méthodes de l'épidémiologie pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'usage des médicaments. 5.2.
- Pharmacogénétique** : branche de la pharmacologie qui étudie les effets pharmacodynamiques et les réponses aux médicaments en fonction de l'hérédité. 2.5., 6.4.
- Pharmacologie** : science ayant pour objet l'étude des médicaments. *Cette définition couvre un champ extrêmement large. Elle est parfois strictement limitée à l'étude des interactions des médicaments avec les systèmes biologiques et les organismes vivants ; elle comprend alors la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la pharmacovigilance, la pharmacodépendance, une partie de la toxicologie (intoxications médicamenteuses) et les essais des médicaments. Il s'agit de pharmacologie clinique si l'organisme vivant est l'homme, de pharmacologie expérimentale si c'est l'animal. L'étude de l'utilisation des médicaments, de leur contexte et de ses conséquences pour la société est l'objet de la pharmaco-épidémiologie, de la pharmaco-économie et de la pharmacosociologie ou pharmacologie sociale. La pharmacologie moléculaire étudie les propriétés physico-chimiques des molécules médicamenteuses et leurs relations avec leurs activités biologiques.*
- Pharmacologie clinique** : science étudiant les effets des médicaments (ou des substances susceptibles de le devenir) sur les êtres humains. *La pharmacologie clinique comprend notamment la pharmacocinétique humaine, la pharmacodynamie humaine, les essais cliniques, la pharmaco-épidémiologie, la pharmacovigilance.*
- Pharmacopée** : recueil de mises à jour périodiques, prévu par le code de la santé publique, auparavant dénommé « Codex », rédigé par la « Commission Nationale de la Pharmacopée » sous l'autorité du ministre chargé de la santé. *Ce recueil contient la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux, une liste des dénominations communes, les tableaux de posologie usuelles et maximales, les caractères des médicaments, les moyens permettant de les identifier, les méthodes de contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation et de conservation, les règles de conditionnement, les principales incompatibilités ainsi que des renseignements pouvant être utiles au pharmacien pour sa pratique. La*

pharmacopée française reprend obligatoirement les textes établis par la pharmacopée européenne (Conseil de l'Europe). La pharmacopée est complétée par un « formulaire national » contenant la composition de médicaments traditionnels composés et/ou officinaux.

Pharmacovigilance : partie de la pharmacologie ayant pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments. 2.6., 5.6., 6.7.

Phase I ou essais cliniques de phase I : premières administrations d'un nouveau principe actif chez l'homme (« volontaires sains »). 4.2.

Phase II ou essais cliniques de phase II : premières administrations d'un nouveau principe actif chez l'homme malade. *On distingue la phase II A, recherche des effets pharmacodynamiques et de la tolérance, et la phase II B, recherche de l'activité thérapeutique en fonction de la dose.* 4.2.

Phase III ou essais cliniques de phase III : essais contrôlés permettant d'évaluer l'efficacité d'un médicament et de manière plus large son rapport bénéfice/risque. 4.2.

Phase IV ou essais cliniques de phase IV : terme classique mais discutable, pour désigner les essais cliniques et les études entrepris après la mise sur le marché. *Il est recommandé de ne pas l'utiliser.* 4.2., 5.3., 5.9.

Phase d'absorption : période s'étendant entre le dépôt d'un médicament à la surface ou à l'intérieur de l'organisme, jusqu'à son arrivée dans le torrent circulatoire. 1.2.

Phase d'élimination : période pendant laquelle le principe actif et/ou ses métabolites sont rejetés dans le milieu extérieur par différents émonctoires. 1.5.

Phase galénique ou pharmaceutique : période au cours de laquelle le principe actif est libéré à partir de la forme pharmaceutique. 1.2.

Phase tissulaire : période pendant laquelle le principe actif est présent dans les tissus où il peut agir, être stocké et/ou être transformé. 1.4.

Phase vasculaire : période pendant laquelle le principe actif est présent dans le torrent circulatoire qui le distribue aux organes. 1.3.

Photosensibilisation : état entraînant des effets indésirables cutanés à certains médicaments lors de l'exposition à la lumière (solaire). 2.5., 2.6.

Pilules : forme pharmaceutique sphérique destinée à l'administration par voie orale de doses unitaires de substances actives sous un faible volume. *Les pilules contiennent des principes actifs, habituellement des poudres et des extraits d'origine végétale, et des excipients permettant de réaliser une « masse pilulaire » homogène ayant la consistance d'une pâte dure. Une pilule pèse 15 à 30 cg et ne contient que quelques centigrammes de principes actifs. La préparation des pilules était essentiellement officinale. Les pilules ont pratiquement disparu avec la prescription magistrale ; dans le langage courant « pilule » désigne maintenant presque toujours un contraceptif oral dont la forme pharmaceutique n'est jamais celle d'une pilule !* 1.2.

Pinocytose : mécanisme d'entrée d'un principe actif dans une cellule par vacuolisation. 1.1.

Placebo :

- a) objet absolument semblable à un médicament, sauf qu'il est dépourvu de principe actif ; utilisé au cours des essais cliniques et parfois en thérapeutique. 2.2., 5.2.
- b) par extension abusive, tout produit ou médicament dépourvu d'effets thérapeutiques démontrés par des essais cliniques contrôlés.

Plantes médicinales : plantes inscrites à la pharmacopée et entrant dans le monopole pharmaceutique. 0.3.

Plateau : concentration plasmatique constante d'une substance administrée par perfusion intraveineuse lorsque l'état d'équilibre est atteint. 1.6.

- Poison** : toute substance, préparation, plante, ... susceptibles d'entraîner des effets nocifs, voire mortels. *On utilise plus volontiers en médecine le terme « toxique ».* 2.6., 6.2.
- Pommades** : préparations de consistance molle destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. *Les pommades sont une forme pharmaceutique utilisée en particulier en dermatologie, en ophtalmologie et en oto-rhino-laryngologie. Elles contiennent des poudres actives ou inactives (qui épaississent la préparation), de l'eau (qui ramollit la préparation mais diminue l'adhérence) et des excipients. La nature des excipients détermine en grande partie la consistance, l'adhérence et le pouvoir pénétrant. On emploie maintenant rarement les matières grasses végétales ou animales classiques (axonge, lanoline, blanc de baleine, cires ...), remplacées par des substances de synthèse (poly-éthylèneglycols). Les pommades doivent leur consistance molle à la présence d'un maximum de 20 % de poudres.* 1.2.
- Population cible** : ensemble des malades correspondant aux indications d'un médicament définies dans le résumé des caractéristiques du produit. 5.2., 5.4., 5.8.
- Population des essais** : ensemble des malades correspondant aux critères d'inclusion et d'exclusion retenus dans le protocole d'un essai clinique. 5.2.
- Population rejointe** : ensemble des malades traités effectivement par un médicament en médecine courante dans les conditions usuelles d'emploi. 5.8.
- Posologie** : quantité de médicament (ou nombre de doses unitaires) devant être administrée en une fois et rythme de ces administrations. 5.5.
- Post-AMM** : période de la vie du médicament s'étendant de l'obtention de l'AMM à sa disparition ; synonyme : période de commercialisation. 5.3.
- Potentialisation** : augmentation de la rapidité, de la durée ou de l'intensité des effets pharmacodynamiques d'une substance A par une substance B. 2.4.
- Potions** : forme pharmaceutique faite d'une solution, plus rarement d'une émulsion, dans l'eau de principes actifs, de sucre et d'édulcorants. *Les potions sont beaucoup plus diluées que les sirops et se conservent mal (quelques jours). De ce fait, elles étaient réalisées à l'officine sur prescription magistrale et ont complètement disparu.* 1.2.
- Poudres** : état de la matière solide réduite en grains fins et homogènes (division) par broyage. *Les poudres peuvent être simples ou composées selon qu'elles contiennent une ou plusieurs drogues. Les poudres en tant que forme officinale élémentaire peuvent entrer comme principes actifs ou comme excipients dans la composition de nombreuses formes pharmaceutiques. Les médicaments peuvent aussi être directement administrés sous cette forme sur la peau ou les muqueuses.* 1.2.
- Poudres dermatologiques** : médicaments réduits à l'état pulvérulents destinés à être appliqués directement sur la peau (ou sur les muqueuses et les plaies uniquement s'ils sont résorbables). *Forme pharmaceutique dont l'effet est superficiel et l'adhérence mauvaise.* 1.2.
- Poudres micronisées** : poudres très finement divisées afin d'augmenter l'absorption digestive d'un médicament. 1.2.
- Précurseur** :
- substance peu ou pas active en elle-même donnant naissance dans l'organisme à un métabolite actif responsable de l'effet pharmacodynamique (*en anglais : prodrug*). 1.6.
 - tout autre radionucléide produit par le marquage radio-actif d'une autre substance avant administration. 5.1.
- Préparation hospitalière** : tout médicament préparé sur prescription médicale et selon les indications de la pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients dans ledit établissement. 5.1.
- Préparation magistrale** : tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription et destiné à un malade déterminé. 5.1.

- Préparation officinale** : tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients approvisionnés par cette pharmacie. 5.1.
- Préparations injectables** : solutions, suspensions ou émulsions stériles, présentées dans des récipients clos et transparents et destinées à être introduites dans l'organisme en général par voie transcutanée. *On parle d'injection lorsque l'administration est opérée au moyen d'une seringue et d'une aiguille ; l'opération est brève et le volume de médicament limité. On parle de perfusion lors d'administration de forts volumes, en règle par voie intraveineuse, au moyen d'une poche ou d'une pompe. Les préparations injectables doivent être stériles, apyrogènes, isotoniques et proches de la normalité sauf cas particuliers.* 1.2.
- Prescription** : ce que le médecin inscrit sur l'ordonnance, en particulier le nom et la posologie des médicaments à prendre. 5.5.
- Prescription obligatoire** (médicaments de) : médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur ordonnance : produits figurant sur les listes I et II, stupéfiants, psychotropes. 5.1., 5.5.
- Principe actif** : molécule (ou substance ou préparation) porteuse de l'activité pharmacodynamique du médicament. *Le langage courant n'est pas toujours aussi précis. C'est ainsi que le terme « médicament » est très souvent employé dans le sens de « principe actif » prenant ainsi le tout pour la partie, le médicament ayant d'autres constituants que les principes actifs. Il en est de même du terme « produit » qui a d'ailleurs une connotation plus pharmaceutique ou industrielle. « Substance active » est quasiment synonyme de « principe actif ».* 0.3.
- Prise unitaire** : nombre d'unités de prise ou de doses unitaires administrées en une fois. 5.5.
- Procédures européennes d'AMM** : procédures conduisant à la délivrance ou à la modification d'une AMM valable dans l'ensemble de l'Union Européenne par la Commission de Bruxelles après avis de l'Agence Européenne du Médicament. *Il existe une procédure centralisée et une procédure décentralisée.* 5.4.
- Produit officinal divisé** : toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur. 0.3.
- Promoteur** : personne morale ou physique qui prend l'initiative d'une recherche, est intéressée par ses résultats et en général, la finance. 5.2.
- Propharmacie** : autorisation donnée à un médecin de dispenser des médicaments dans un secteur géographique dépourvu d'officine. 5.3.
- Propres témoins ou cas propre témoins ou *cross over*** : plan expérimental consistant au cours d'un essai clinique à administrer au même sujet le produit à tester et le produit de référence à distance dans le temps ou dans l'espace. 5.2.
- Protéines G** : famille de protéines qui sont mises en jeu lors de la stimulation des récepteurs de type 2 des neuromessagers. Les protéines G peuvent être stimulatrices ou inhibitrices du fonctionnement cellulaire. 3.1.
- Protocole** : document descriptif et normatif planifiant intégralement dans le détail un essai ou une étude avant sa mise en oeuvre. 5.2.
- Psychodysléptiques** : substances susceptibles d'entraîner des perturbations profondes du psychisme comme des hallucinations ou des troubles de la personnalité.
- Puissance** :
- a) caractéristique d'un principe actif mesuré par sa dose active 50 (DE50), dose qui provoque 50 % de l'effet maximum pour un effet pharmacologique donné. 2.1.
 - b) en clinique, un médicament est parfois dit plus puissant qu'un autre, lorsqu'il est actif à une dose inférieure ; cette notion est en général dépourvue d'intérêt.
- QALY** : unités de qualité de vie, de valeurs comprises entre 0 (décès) et 1 (bonne santé). Sert à pondérer les années de survie procurées par un traitement (en français, années de vie ajustées par la qualité (AVAQ)) ou,

réciroquement, à calculer le nombre hypothétique d'années vécues en bonne santé équivalent au nombre d'années vécues réellement en mauvaise santé. 5.2.

Qualité de vie : critère d'évaluation appréciant de manière objective l'influence d'un médicament sur le mode de vie des patients. 5.2.

Qualité ou **qualité pharmaceutique** : niveau d'excellence de la fabrication d'un médicament. 5.4.

Randomisation : terme dérivé de l'anglais devenu classique pour répartition au hasard par tirage au sort. Permet au cours des essais cliniques de neutraliser les facteurs inconnus susceptibles d'influencer le résultat. 5.2.

Rapport bénéfice/risque : évaluation relative, toujours subjective, de l'intérêt qu'il y a à utiliser un médicament par rapport aux risques qu'il fait encourir. 5.2., 5.4.

Rapport de côtes : rapport entre deux côtes d'exposition (*odds ratio*).

Rebond (des effets) : reprise de la symptomatologie d'une maladie à l'arrêt d'un traitement. 2.6.

Récepteur : structure moléculaire fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse (agoniste), provoque un stimulus qui est à l'origine d'un effet pharmacodynamique. 2.1.

Récepteurs adrénergiques : récepteurs dont les agonistes physiologiques type sont la noradrénaline et l'adrénaline. *On distingue des récepteurs adrénergiques alpha et béta.* 3.2.

Récepteurs allostériques : récepteurs dont la stimulation ou l'inhibition modifie l'affinité d'un autre récepteur pour ses agonistes. 2.1., 2.4., 3.7., 4.16.

Récepteurs alpha ou **récepteurs adrénergiques alpha** : type de récepteurs adrénergiques dont l'agoniste type est la noradrénaline. *On distingue deux sous-types α_1 et α_2 .* 3.2.

Récepteurs béta ou **récepteurs adrénergiques béta** : type de récepteurs adrénergiques dont l'agoniste type est l'isoprénaline. *On distingue trois sous-types β_1 , β_2 et β_3 .* 3.2.

Récepteurs cholinergiques : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est l'acétylcholine. *On distingue des récepteurs muscariniques et des récepteurs nicotiniques.* 3.3.

Récepteurs de l'angiotensine : récepteurs dont l'agoniste physiologique est l'angiotensine II.

Récepteurs dopaminergiques : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est la dopamine. *On distingue deux familles D_1 et D_2 et cinq types D_1 à D_5 de récepteurs dopaminergiques.* 3.4.

Récepteurs gaba-ergiques : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est le GABA. *On distingue deux types de récepteurs gaba-ergiques A et B.* 3.7.

Récepteurs glutaminergiques : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est l'acide glutamique. *On distingue trois types de récepteurs glutaminergiques NHDA, AMPA et métabotropiques.* 3.7.

Récepteurs histaminergiques : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est l'histamine. *On distingue trois types de récepteurs histaminergiques H_1 , H_2 et H_3 .* 3.9.

Récepteurs imidazolés : récepteurs dont les agonistes appartiennent à la série chimique des imidazolés. 3.2.

Récepteurs métabotropiques : récepteurs glutaminergiques. 3.7.

Récepteurs muscariniques : type de récepteurs cholinergiques dont l'agoniste type est la muscarine. *On distingue cinq sous-types de récepteurs muscariniques de M_1 à M_5 .* 3.3.

Récepteurs nicotiniques : type de récepteurs cholinergiques dont l'agoniste type est la nicotine. *On distingue des récepteurs nicotiniques ganglionnaires et des récepteurs nicotiniques musculaires (striés).* 3.3.

Récepteurs postsynaptiques : récepteurs situés au niveau de la membrane postsynaptique. 3.1.

Récepteurs présynaptiques : récepteurs situés au niveau de la membrane présynaptique. 3.1.

Récepteurs purinergiques : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est une base purique. On distingue deux types P_1 (dont il existe plusieurs sous-types) et P_2 . 3.6.

Récepteurs sérotoninergiques ou **tryptaminergiques** : récepteurs dont l'agoniste physiologique type est la sérotonine. On distingue quatre types de HT_1 à HT_4 et au moins huit sous-types de récepteurs sérotoninergiques. 3.5.

Recherche : démarche conduisant au choix d'une substance susceptible de devenir un médicament. On distingue la recherche fondamentale et la recherche appliquée. 5.3.

Reconnaissance mutuelle : procédure européenne organisant la reconnaissance par les états membres d'une AMM délivrée par l'un d'eux. 5.4.

Références médicales opposables (RMO) : normes médicales établies en ce qui concerne les médicaments par l'AFSSAPS, approuvées et mises en vigueur par les partenaires conventionnels, et qui doivent être respectées par les médecins conventionnés sous peine de sanctions. *Les références médicales opposables sont rédigées sous la forme : « il n'y a pas lieu de ... ».* 5.8.

Référentiels : documents officiels ou officieux, normatifs ou indicatifs, décrivant les conduites possibles dans une situation médicale donnée, avec leurs avantages et leurs inconvénients ainsi que les probabilités de leurs conséquences. 5.8.

Relations PK/PD : voir modèles PK/PD.

Répartition : commerce de gros en médicaments. *La répartition comprend les grossistes-répartiteurs, les dépositaires et les ventes directes de fabricant à officinal.* 5.3.

Réponse : modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un principe actif au sein d'un organe ou d'un organisme vivant. *Ce terme est en général utilisé pour un niveau d'intégration et de complexité supérieur à celui d'effet pharmacodynamique.* 2.3.

Réserve : récepteurs restant libres alors que l'effet maximum est atteint. 2.1.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : document faisant partie de l'AMM exposant la nature, les propriétés et les conditions d'utilisation (posologie, indications, contre-indications, précautions d'emploi) d'une spécialité pharmaceutique. 5.4.

Rétrocession : vente de médicaments à un malade ambulatoire par une pharmacie à usage intérieur. *La rétrocession porte sur les médicaments à réserve hospitalière figurant sur une liste limitative.* 5.3., 5.7.

Risque : probabilité qu'un événement survienne. *Le risque varie entre 0 et 1. Il est souvent exprimé sous forme d'un pourcentage, entre 0 et 100 %.* 5.6.

Sachets : forme pharmaceutique faite d'une enveloppe hermétiquement close en papier, métal ou plastique, contenant une unité de prise sous forme de poudre. *Les sachets fabriqués industriellement ont remplacé les paquets en papier confectionnés à l'officine.* 1.2.

Satisfaction ou **degré de satisfaction** : critère subjectif de mesure de l'utilité d'un médicament prenant en compte l'opinion des patients. 5.2.

Second messenger : molécule intermédiaire intervenant dans le couplage, se formant à la suite du stimulus et initiant les modifications biochimiques responsables de l'effet pharmacodynamique. 2.1.

Sécurité : risques encourus lors de l'utilisation d'un médicament dans ses conditions usuelles d'emploi ; constitue l'un des critères de l'AMM. 5.4.

Seringues : matériel destiné à contenir une préparation injectable en vue de son administration. *Les seringues sont généralement en plastique, exceptionnellement encore en verre en cas de problème d'incompatibilité. Elles peuvent être graduées (permettant d'administrer une quantité variable de médicament) ou non. Elles sont réutilisables généralement jetables, à usage unique. Certaines spécialités sont présentées sous forme de seringues préremplies prêtes à l'utilisation. Certaines seringues ont une graduation spécifique d'un médicament donné, voire d'une spécialité ; réutilisables, elles sont alors parfois appelées « stylos ».* 1.2.

Sérotoninergiques ou **tryptaminergiques** : synonyme, plus usité, de sérotoninomimétiques. *S'emploie comme substantif ou comme adjectif.* 3.5

Sérotoninolytiques ou **antisérotoninergiques** : substances qui entravent le fonctionnement de la synapse sérotoninergique. *On distingue des sérotoninolytiques directs et indirects.* 3.5.

Sérotoninolytiques directs : antagonistes directs ou de compétition, substances pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs sérotoninergiques. 3.5

Sérotoninolytiques indirects : substances qui diminuent la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse sérotoninergique. 3.5

Sérotoninomimétiques : substances susceptibles de provoquer la stimulation de récepteurs sérotoninergiques. *On distingue des sérotoninergiques directs et indirects.* 3.5.

Sérotoninomimétiques directs : substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs sérotoninergiques. 3.5.

Sérotoninomimétiques indirects : substances augmentant la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse sérotoninergique. 3.5.

Service médical rendu (SMR) : effet (intérêt, bénéfique) thérapeutique présumé d'un nouveau médicament d'après les essais cliniques. Il est estimé par la commission de la transparence. 5.7.

Sétrons : famille pharmacologique de substances anti-émétiques par effet sérotoninolytique central. 3.5.

Seuil : nombre de récepteurs dont l'occupation est nécessaire pour qu'il y ait un effet pharmacodynamique. 2.1.

Sinapismes : voir cataplasmes.

Sirops : solutions aqueuses fortement sucrées. *Les sirops contiennent environ les deux tiers de leur poids en sucre, ce qui leur assure une conservation prolongée ; cette teneur peut être réduite par l'utilisation de conservateurs. Certains sirops peuvent servir d'édulcorants. Les sirops médicamenteux, contenant des principes actifs, sont des formes officinales élémentaires, certains étant inscrits à la pharmacopée. Les sirops lorsqu'ils sont administrés tels quels constituent une forme pharmaceutique à diviser en vue de l'administration de médicaments par voie orale.* 1.2.

Site actif : partie du récepteur impliquée dans la fixation des molécules actives. 2.1.

Solutions ou **solutés** : préparations liquides obtenues par dissolution d'une ou plusieurs substances actives dans un solvant approprié (eau le plus souvent, huiles, alcool). *Ainsi définis les solutés constituent une forme à diviser ; actuellement on utilise fréquemment des sachets ou des comprimés permettant au malade de réaliser extemporanément une dose unitaire de médicament. Dans le cas de substances insolubles dans l'eau, on peut de la même façon réaliser une suspension ou une émulsion.* 1.2.

Spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. *Cette dernière, appelée aussi « nom de fantaisie », est en fait un nom de marque et est soumise de ce fait à la réglementation des marques.* 5.1.

Spécialités de même dénomination commune internationale (DCI) : spécialités pharmaceutiques contenant le même principe actif qu'une spécialité existante mais s'en distinguant par la forme pharmaceutique, le dosage (dose unitaire) ou la voie d'administration. 5.8., 6.8.

- Sprays** : conditionnements pressurisés permettant la pulvérisation de particules solides ou liquides grâce à un gaz propulseur. *Ces dispositifs sont nombreux et protégés par des brevets. Ils permettent d'administrer des médicaments par inhalation. Les gaz propulseurs posent d'importants problèmes d'environnement.* 1.2.
- Stabiliser** : traiter une plante fraîche par de l'alcool bouillant, *ce qui permet d'inactiver les enzymes qui pourraient détruire les principes actifs.* 1.2.
- Stimulus** : modification d'un récepteur due à la fixation d'un agoniste, à l'origine d'un effet pharmacodynamique. 2.1.
- Stupéfiants** : médicaments qui contiennent une substance stupéfiante, c'est-à-dire susceptible d'entraîner une toxicomanie. 2.6., 5.5., 6.5.
- Substances vénéneuses** : substances pouvant entraîner des risques notables et reconnues comme telles par un acte administratif. *Cette notion est indépendante de la qualité de médicament. On distingue des substances dangereuses (très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, cancérogènes, tératogènes, mutagènes), stupéfiantes, psychotropes, appartenant aux listes I ou II. Cette appartenance entraîne des conséquences réglementaires concernant la fabrication, l'étiquetage, le transport, le stockage, la détention et le commerce des marchandises (et des médicaments) qui en contiennent.* 5.1.
- Substitution** : délivrance par le pharmacien d'une spécialité autre que celle indiquée par le médecin sur l'ordonnance. Il s'agit en général d'un générique, parfois d'une prescription en DCI, rarement d'un équivalent thérapeutique. 5.5.
- Supersensibilité** ou **hyperactivité** : réponse accrue d'un récepteur à la suite d'une période de neutralisation ou de sous-stimulation. 2.1.
- Suppositoires** : forme pharmaceutique solide destinée à l'administration par voie rectale de doses unitaires de médicament. *Les suppositoires peuvent avoir une action générale ou locale selon que le principe actif est absorbé ou non. Leur excipient est soit une substance solide fondant à la température du corps (beurre de cacao, gélatine glycinée, glycérides de synthèse), soit un mélange de poly-éthylèneglycols qui se dissolvent dans la cavité rectale. Les suppositoires ont un poids maximum de 3 g pour l'adulte et de 1 g pour l'enfant. Ils sont en forme d'« obus » ou de « torpille ».* 1.2.
- Sympatholytiques** : antagonistes indirects du domaine adrénérique, substances qui diminuent la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse adrénérique. 3.2.
- Sympathomimétiques** : substances susceptibles d'entraîner la stimulation de récepteurs adrénériques. *On distingue des sympathomimétiques directs et indirects.* 3.2.
- Sympathomimétiques directs** : agonistes possédant une affinité et une efficacité pour les récepteurs adrénériques. 3.2.
- Sympathomimétiques indirects** : substances augmentant la quantité de neuromédiateur mise à la disposition de la synapse adrénérique. 3.2.
- Synapse** : jonction entre deux neurones, ou entre un neurone et un effecteur, au niveau de laquelle se fait la transmission de l'information. *Le neurone d'amont est appelé présynaptique, le neurone ou l'effecteur d'aval postsynaptique. L'espace entre eux constitue la fente synaptique.* 2.1.
- Syndrome d'abstinence** ou **syndrome de sevrage** : manifestations nocives somatiques apparaissant à l'arrêt de la prise d'une drogue ou d'un médicament traduisant un état de dépendance physique. 6.5.
- Synergie** : effet pharmacodynamique de l'association de deux substances actives supérieur à celui de chacune d'entre elles prises séparément. 2.4.
- Système** ou **domaine** : ensemble des neurones ayant le même neuromédiateur et, en généralisant, ensemble des cellules ayant le même message. 3.1.

- Système ou domaine adrénérgique** : système dont le neuromédiateur est la noradrénaline et accessoirement l'adrénaline. 3.2.
- Système ou domaine cholinérgique** : système dont le neuromédiateur est l'acétylcholine. 3.3.
- Système ou domaine dopaminérgique** : système dont le neuromédiateur est la dopamine. 3.4.
- Système ou domaine gaba-érgique** : domaine dont le neuromédiateur est l'acide γ -amino-butérique (GABA). 3.7.
- Système ou domaine glutaminérgique** : domaine dont le neuromédiateur est l'acide glutamique. 3.7.
- Système ou domaine glycinérgique** : domaine dont le neuromédiateur est la glycine ou glycocolle. 3.7.
- Système ou domaine histaminérgique** : domaine dont le messageur (neuromédiateur et autacoïde) est l'histamine. 3.9.
- Système nerveux autonome ou végétatif** : système nerveux de la vie automatique et instinctive. 3.1.
- Système nerveux central ou cérébro-spinal** : système nerveux de la vie de relation, de la volonté et de la conscience. 3.1.
- Système nerveux entérique ou intestinal** : ensemble de neurones interconnectés situés dans la paroi gastrique et les plexus entériques. 3.1.
- Système nerveux NANC** : partie du système nerveux végétatif dont le médiateur chimique n'est ni la noradrénaline ni l'acétylcholine. 3.1.
- Système ou domaine purinérgique** : domaine dont les neuromédiateurs sont des bases puriques, l'adénosine, l'adénosine-triphosphate (ATP) et accessoirement l'adénosine-diphosphate (ADP). 3.6.
- Système ou domaine sérotoninérgique ou tryptaminérgique** : domaine dont le messageur (neuromédiateur et autacoïde) est la sérotonine ou 5-hydroxy-tryptamine (5HT). 3.5.
- Système ou domaine taurinérgique** : domaine hypothétique dont le neuromédiateur serait la taurine. 3.7.
- Système rénine-angiotensine** : système dont le messageur est une hormone, l'angiotensine, la rénine étant l'une des enzymes, avec l'enzyme de conversion, qui régulent sa formation.
- Tablettes** : comprimés sucrés qu'on laisse fondre dans la bouche en vue d'une action locale (*forme pharmaceutique*). 1.2.
- Tachyphylaxie** : diminution ou suppression rapides des effets pharmacologiques d'un médicament à la suite d'administrations rapprochées. 2.3.
- Tarif forfaitaire de responsabilité (TRF)** : prix unique pour un groupe homogène de médicaments sur lequel est basé le remboursement par l'assurance maladie ; n'existe en France pour l'instant que pour certains groupes de génériques. 5.7.
- Taux de remboursement** : part, en pourcentage, du prix du médicament remboursable pris en charge par l'assurance maladie. 5.7.
- Teintures** : préparations résultant de l'action dissolvante de l'alcool éthylique sur une drogue (végétale). *Les teintures sont préparées par macération et surtout lixiviation. On distingue selon le nombre de drogues utilisées des teintures simples ou composées, et selon leur concentration des teintures héroïques, (diluées au 1/10° ou plus) à forte activité et des teintures ordinaires (diluées au 1/5^{ème} ou 1/10^{ème}) (forme officinale élémentaire, usage externe et surtout interne).* 1.2.
- Teintures mères** : teintures préparées selon un procédé relevant de l'homéopathie. *Les teintures mères servent à préparer par dilution les médicaments homéopathiques. Comme les teintures classiques elles contiennent des*

principes actifs concentrés. Utilisées sans dilution, elles relèvent de l'allopathie et peuvent être dangereuses en raison de leur concentration. 4.25.

Témoins (anglicisme à éviter : contrôles) :

- a) participants à un essai clinique recevant le placebo ou le traitement de référence.
- b) participants à une étude pharmaco-épidémiologique sélectionnés sur des critères pertinents possédés par les cas présentant un événement. 4.2.

Tératogénèse : processus conduisant à l'apparition de malformations chez l'embryon. 5.2.

Thésaurismose : fixation irréversible d'un médicament dans l'organisme. 2.6.

Ticket modérateur : part de la dépense restant à la charge des assurés sociaux et pouvant éventuellement être, totalement ou partiellement, remboursée par les mutuelles ou les assurances complémentaires. 5.7.

Tirage au sort : voir randomisation. 5.2.

Tisanes : préparations aqueuses que l'on peut édulcorer légèrement et qui sont destinées à servir soit de véhicule pour diverses substances médicamenteuses d'origine végétale, soit, le plus souvent, de boisson pour les malades. *On peut préparer une tisane par solution, macération, infusion, digestion ou décoction. Leur conservation ne dépasse pas 24 heures. Cette forme pharmaceutique, très courante dans la vie de tous les jours, n'est plus que rarement prescrite (l'usage médical des tisanes est cependant très courant en Allemagne).* 1.2.

Tocolytiques : famille pharmacologique de substances diminuant le tonus et les contractions de l'utérus. 3.2.

Tolérance acquise : état au cours duquel la répétition prolongée des administrations d'un médicament est suivie de la diminution progressive de ses effets pharmacodynamiques. 2.5.

Tolérance congénitale ou **relative** : état constitutionnel s'accompagnant d'une réponse diminuée à une dose donnée de médicament. 2.5.

Topiques : médicaments déposés à la surface de l'organisme. 1.1.

Toxicité : manifestations nocives résultant d'un excès (surdosage) d'un médicament ou d'un xénobiotique. 2.6.

Toxicité aiguë : toxicité résultant d'une prise unique d'un produit

- a) chez l'homme, réalisant une intoxication aiguë. 6.2.
- b) chez l'animal, lors des essais précliniques. 5.2.

Toxicité chronique : toxicité résultant d'une prise continue et prolongée d'un médicament (au-delà de trois mois)

- a) chez l'homme, lors de traitement de pathologies chroniques (plus rarement de pratiques criminelles)
- b) chez l'animal, lors des essais précliniques. 5.2.

Toxicité cumulative : manifestations nocives liées à la quantité totale de médicament administrée au cours du temps. 2.6.

Toxicité locale : manifestations nocives au point d'administration chez l'animal lors des essais précliniques. 5.2.

Toxicité subaiguë : manifestations nocives recherchées chez l'animal au cours des essais précliniques lors d'administrations allant de quelques jours à trois mois environ. 5.2.

Toxicomanie : état de pharmacodépendance, *terme vieill.* 2.6., 6.5.

Toxique : substance provoquant des effets toxiques ; synonyme : poison. 2.6., 6.2.

Traçabilité : possibilité de suivre chaque lot, conditionnement et unité d'un médicament de sa fabrication à son administration.

Transport actif : mécanisme actif de franchissement d'une barrière grâce à un transporteur. 1.1.

Transport passif : mécanisme passif de franchissement d'une barrière, ne consommant pas d'énergie, habituellement suivant un gradient de concentration. 1.1

Trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radio-pharmaceutique final. 5.1.

Unidose : voir unité de prise.

Unité de prise : présentation d'un médicament contenant une dose unitaire. 0.3.

Usage externe : mode d'utilisation des médicaments consistant à les placer sur la peau ou les muqueuses en vue d'une action purement locale. *Terme vieilli*. 1.2.

Usage interne : mode d'utilisation des médicaments impliquant leur pénétration dans l'organisme. *Terme vieilli*. 1.2.

Usage unique : matériel ou dispositif ne devant impérativement n'être utilisé qu'une seule et unique fois. 1.2.

Utilité : bénéfices résultant de l'utilisation d'un médicament dans les conditions usuelles de prescription et d'emploi, incluant les performances du produit, l'amélioration de la qualité de la vie, le degré de satisfaction des patients, l'impact de santé publique et les incidences sociales.

Vernis : pommades contenant du caséinate d'ammonium, se passant au pinceau. (*forme pharmaceutique*). 1.2.

Vésicules synaptiques : structures figurées dans lesquelles sont stockés les neuromédiateurs. 3.1.

Vinaigres médicamenteux : préparations dont l'excipient est le vinaigre de vin blanc. (*forme pharmaceutique totalement abandonnée*). 1.2.

Vins médicamenteux : préparations qui résultent de l'action dissolvante (en général par macération) du vin sur diverses drogues végétales ou produits chimiques (*forme pharmaceutique*). *Les spécialités sous cette forme ne sont plus acceptées et les vins médicamenteux ne sont pas remboursables*. 1.2.

Visite médicale : procédé promotionnel consistant en la présentation au cabinet du médecin des spécialités pharmaceutiques d'un laboratoire par un délégué (ou visiteur) médical. 5.9.

Visiteurs médicaux : voir délégués médicaux. 5.9.

Voie épidermique : voie d'administration des médicaments consistant à introduire le principe actif dans l'épiderme. 1.2.

Voie intra-artérielle : voie d'administration consistant à injecter directement le médicament dans une artère. 1.2.

Voie intradermique : voie d'administration des médicaments introduits dans le derme. 1.2.

Voie intramusculaire : voie d'administration consistant à injecter le médicament dans une masse musculaire. 1.2.

Voie intrapéritonéale : voie d'administration consistant à injecter le médicament à l'intérieur de la cavité péritonéale, utilisée presque exclusivement en expérimentation animale. 1.2.

Voie intrarachidienne : voie d'administration des médicaments par injection dans le liquide céphalo-rachidien. 1.2.

Voie intraveineuse : voie d'administration consistant à injecter directement le médicament dans une veine. 1.2.

Voie orale (*per os*) : voie d'administration des médicaments placés dans la bouche, puis avalés. 1.2.

Voie parentérale : voie d'administration des médicaments impliquant l'effraction de la peau. *La voie parentérale comprend essentiellement la voie intramusculaire, la voie sous-cutanée et la voie intraveineuse.* 1.2.

Voie rectale : voie d'administration des médicaments placés dans le rectum. 1.2.

Voie sous-cutanée : voie d'administration consistant à injecter le médicament dans le tissu conjonctif sous-cutané. 1.2.

Voie sous-épidermique : voie d'administration où le médicament est placé à la surface du derme après scarification de l'épiderme. 1.2.

Voie sublinguale : voie d'administration des médicaments placés dans la bouche, l'absorption se faisant à travers la muqueuse buccale. 1.2.

Voies d'administration : portes d'entrée du médicament dans l'organisme. 1.2.

Voies d'élimination : émonctoires par lesquels le principe actif ou ses métabolites sont rejetés hors de l'organisme. 1.5.

Volontaire : personne acceptant de participer à un essai clinique ou à une étude épidémiologique et ayant donné son consentement éclairé. 5.2.

Volume apparent de distribution ou **volume de distribution** : volume (virtuel) du compartiment central. 1.6.

Xénobiotiques : toute substance non alimentaire et non médicamenteuse entrant en contact avec l'organisme. 0.3.