



Université de Sfax

Faculté de Médecine de Sfax



COURS DE PHARMACOLOGIE SPECIALE

Médicaments des pathologies de l'appareil locomoteur

Médicaments de l'appareil gynécologique

(Module L-G)

4^{ème} année Médecine (DCEM2)

Coordinatrice du module

Pr Ag Rim ATHYEMEN

Coordinatrices des sous-modules

Pr Ag Rim ATHYEMEN

Pr Serria HAMMAMI

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2025-2026



Université de Sfax

Faculté de Médecine de Sfax



Module d'autoapprentissage : Pharmacologie des médicaments de l'appareil locomoteur

Public cible :

4^{ème} année de Médecine (DCEM2)

Faculté de Médecine de Sfax

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2024-2025

Liste des cours

AINS.....	4
Antalgiques non opiacés.....	16
Corticoïdes.....	23
Médicaments de la goutte.....	44
Médicaments de l'ostéoporose.....	51
Myorelaxants – antispastiques.....	59

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Objectifs éducationnels

- 1- Enumérer au moins un AINS (DCI) par classe chimique.
 - 2- Préciser le mécanisme d'action des AINS.
 - 3- Décrire la pharmacocinétique des AINS.
 - 4- Citer les propriétés pharmacologiques des AINS.
 - 5- Expliquer, en fonction de leur mécanisme de survenue, les effets indésirables des AINS.
 - 6- Expliquer les différentes interactions médicamenteuses des AINS.
 - 7- Citer les indications et les contre-indications des AINS.
-

Document de base

I/ INTRODUCTION :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une vaste famille de composés de structures chimiques hétérogènes. Ils sont largement prescrits en thérapeutique. Les indications multiples découlent de la physiologie ubiquitaire des prostaglandines. Ils ont un mécanisme d'action commun passant par l'inhibition des cyclo-oxygénases qui leur confère des propriétés pharmacologiques communes : anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. Leur action thérapeutique est très puissante aux prix d'effets indésirables à surveiller.

II/ EICOSNOIDES : MODULATEURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE :

L'acide arachidonique, constituant des phospholipides membranaires, est libéré par la phospholipase A2. Il est ensuite converti en prostaglandines (PG) instables, les endopéroxydes PGG2 et PGH2 par le complexe enzymatique de la cyclo-oxygénase (COX). Dans la plupart des tissus, ces endopéroxydes sont convertis en PG stables (PGE2 et PGF2 alpha).

Les plaquettes convertissent les endopéroxydes en thromboxane A2 (TxA2) : puissant agrégant plaquettaire et stimulant de la contraction des muscles lisses.

Les cellules endothéliales transforment les endopéroxydes en prostacycline (PGI2), puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et vasodilatateur.

Les cellules phagocytaires de la réaction inflammatoire synthétisent une grande quantité de PG : PGE2, PGF2 alpha et PGD2.

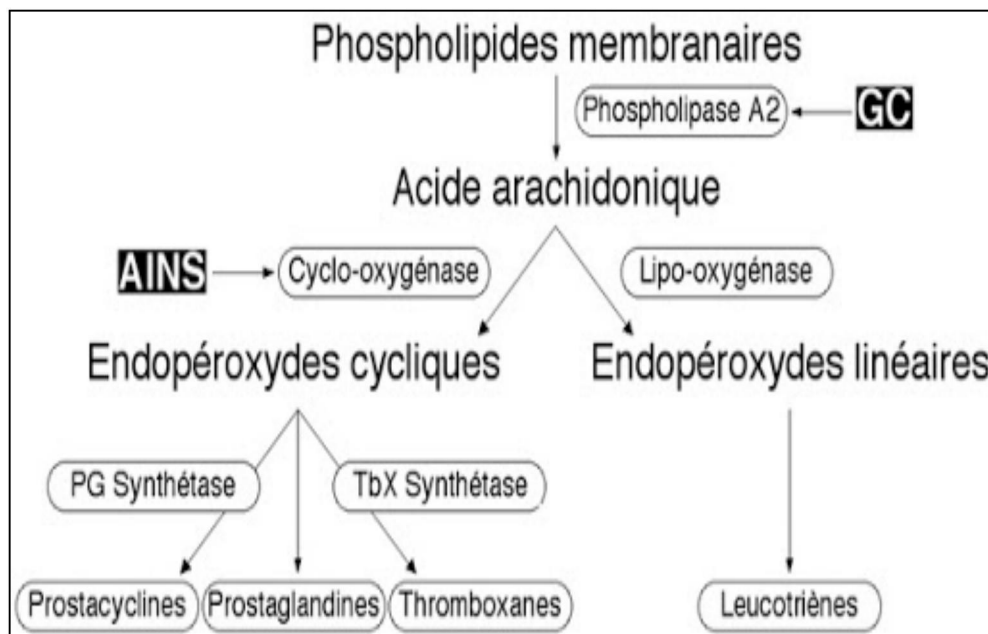


Figure1 : Synthèse de prostaglandines.

III/ CLASSIFICATION CHIMIQUE :

Classe	DCI	Spécialité
Salicylés	Acide acétylsalicylique	ASPEGIC*/ ASPIRINE*
Pyrazolés	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE* (retirée du marché en 2012)
Indoliques	Indométacine Sulindac	INDOCID* ATHROCINE*
Propioniques	Kétoprofène Ibuprofène Acide tiaprofénique	PROFENID* BRUFEN* SURGAM*
Oxicams	Piroxicam Ténoxica Meloxicam	FELDENE* TILESTIL* MOBIC*
Anthraniliques	Acide nuflimique Acide méfénamique	NIFLURIL* INFLAMYL*
Divers	Diclofénac Naproxène	VOLTARENE* NAPRSYNE*
Anti-cox2	Celecoxib	CELEBREX*

IV/MECANISME D’ACTION :

Les AINS sont tous des inhibiteurs de la COX. Il existe deux isoformes de la COX :

- La COX1 est constitutive retrouvée dans la plupart des tissus avec une prédominance d'action au niveau des reins, de l'estomac, des cellules endothéliales et des plaquettes. Elle a un rôle physiologique. Elle permet la synthèse des PG dans :
 - l'estomac (cytoprotection),
 - les reins (maintien du flux sanguin rénal)
 - et les cellules endothéliales (vasodilatation et inhibition de l'agrégation plaquettaire)

La COX1 permet aussi la synthèse du thromboxane A2 plaquettaire (vasoconstriction et agrégation plaquettaire).

- La COX2, inductible par des autacoïdes (IL1, TNF α) en cas d'inflammation, permet la synthèse des PG intervenant dans ces réactions. Son inhibition est responsable des effets pharmacodynamiques des AINS (effet anti-inflammatoire ainsi que les effets analgésiques et antipyrétiques).

Les AINS classiques sont des inhibiteurs non spécifiques des 2 COX :

- L'aspirine bloque irréversiblement la COX1
- Les autres AINS classiques sont des inhibiteurs réversibles des COX. Leur sélectivité pour la COX1 comparée à la COX2 est variable et partielle :
 - ❖ L'aspirine, l'indométacine, le piroxicam et le sulindac sont beaucoup plus puissants pour inhiber la COX 1.
 - ❖ L'ibuprofène inhibe approximativement autant les 2 COX.

Les Coxibs sont des inhibiteurs dits "sélectifs" de la COX2 aux doses usuelles. Ils ont été présentés comme une nouvelle classe d'AINS agissant préférentiellement sur la synthèse des PG lors des phénomènes inflammatoires, et donc sans effet indésirable gastrique. En inhibant préférentiellement la COX2, les Coxibs ne diminuent pas la production de thromboxane. Ils n'ont donc pas d'effet anti-agrégant plaquettaire.

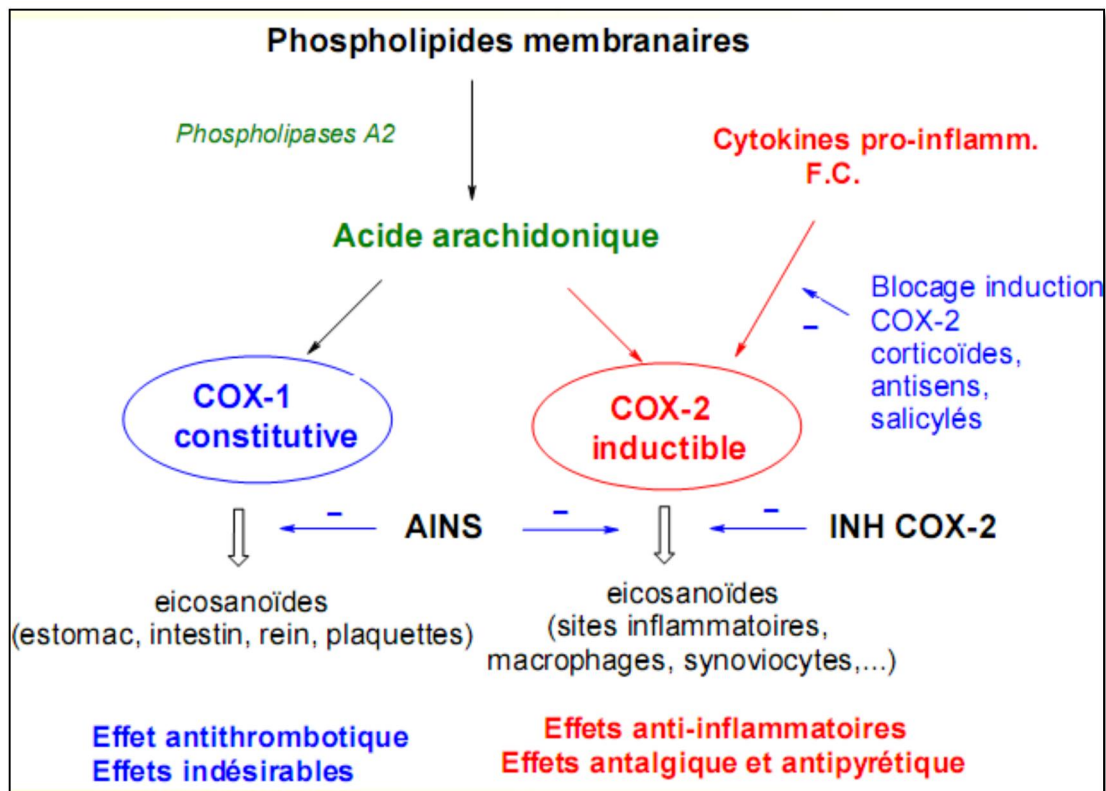


Figure 2 : mécanisme d'action des AINS.

V/ PHARMACOCINETIQUE :

Les AINS sont des acides faibles bien résorbés par voie orale et l'alimentation ne modifie pas leur biodisponibilité. Le pic plasmatique est obtenu en 1 à 2 heures.

La demi vie d'élimination permet de classer les AINS en :

- AINS d'action brève : Aspirine, Kétoprofène (PROFENID), Indométacine (INDOCID)
- AINS d'action longue : Piroxicam (FELDENE), Naproxène (NAPROSYNE)

Tous les AINS ont une forte liaison aux protéines plasmatiques engendrant des interactions médicamenteuses avec les autres acides faibles (AVK, fibrates, sulfamides).

Les AINS diffusent bien dans les tissus et le liquide synovial. Ils passent à travers la barrière foeto-placentaire et le lait maternel.

La plupart des AINS sont fortement métabolisés. Bien que l'excrétion rénale soit la voie la plus importante, tous subissent, à des degrés divers une excrétion biliaire et une réabsorption intestinale (cycle entéro-hépatique).

VI/ PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

- **Effet anti-inflammatoire :**

Les AINS atténuent les phénomènes inflammatoires impliquant les prostaglandines (vasodilatation, œdème, douleur).

- **Effet antalgique :**

Ces médicaments sont efficaces sur la douleur de faible intensité et surtout sur la douleur par excès de nociception.

- **Effet antipyrétique :**

Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, par l'inhibition de la synthèse de PGE2 dans le centre de la thermorégulation.



L'importance respective de ces trois effets varie avec les produits.

- **L'effet anti-agrégant plaquettaire :**

Il résulte de l'inhibition de la cox1 plaquettaire ce qui inhibe la formation de TXA2 (puissant agrégant et vasoconstricteur).

Les Coxibs sont dénués d'effet antiplaquettaire à dose usuelle (anti-COX2 sélectifs).

C'est l'aspirine qui allonge le plus nettement le temps de saignement (inhibition irréversible de la COX1 plaquettaire). Cet effet ne réclame que de faibles doses et persiste une semaine après l'arrêt du traitement.

VII/ EFFETS INDESIRABLES (EI) :

1- EI communs liés à l'inhibition des PG :

➤ EI gastro-intestinaux :

C'est le principal EI, le plus connu et le plus fréquent. Il s'agit généralement d'épigastralgies, de nausées et de trouble du transit. Ils touchent jusqu'à 40% des sujets traités et sont responsables de 5 à 10 % d'arrêt du traitement. Ils sont dose-dépendants et ne sont pas favorisés par l'infection par l'*Helicobacter pylori*.

Ils sont favorisés par la préexistence de lésions digestives, l'âge et le stress. La prescription d'un antisécrétoire (Inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP) en association aux AINS se justifie alors dans ces situations de risque.

C'est la diminution de synthèse de PG dans le tube digestif sous la dépendance de la COX1 qui est à l'origine de cet EI. En effet les prostaglandines ont un rôle protecteur en diminuant la sécrétion acide et en augmentant la sécrétion de mucus. Les inhibiteurs sélectifs de la COX2 sont beaucoup mieux tolérés sur le plan digestif.

➤ EI rénaux :

Les AINS ne modifient pas une fonction rénale normale. Le problème réside dans le fait que certaines conditions pathologiques permettent aux AINS de diminuer le débit sanguin rénal avec diminution du débit de filtration glomérulaire et insuffisance rénale fonctionnelle et anurie.

Dans ces conditions se sont les PG qui permettent de maintenir un bon débit sanguin rénal. C'est pour ça qu'il faut se méfier chez le sujet âgé, l'insuffisant cardiaque, les gens déshydratés, le cirrhotique et le traité par les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

➤ Pseudo-allergie : urticaire, œdème,,,,

Le blocage de la voie des COX libère la voie des lipo-oxygénases aboutissant à la surproduction des leucotriènes pro-inflammatoires et histamino-libérateurs. Ces effets sont exceptionnels avec les coxibs.

➤ **EI en obstétrique et en néonatalogie :**

En cas de grossesse les AINS peuvent prolonger la durée de gestation. Ils peuvent allonger le travail en diminuant l'efficacité des contractions utérines.

Ils peuvent engendrer une fermeture précoce du canal artériel chez le fœtus avec hypertension artérielle pulmonaire et détresse respiratoire.

➤ **EI respiratoires :**

Il s'agit de bronchospasme avec de véritables crise d'asthme. Ils sont décrits surtout avec l'aspirine. Cet EI est expliqué par le fait que l'inhibition des COX engendre un excès de synthèse de leucotriènes pro-inflammatoires et broncho-constrictrices.

➤ **EI tensionnels :**

Les AINS, surtout l'indométacine, diminuent l'efficacité de certains antihypertenseurs. Cet effet hypertenseur est faible. Il est dû à la diminution de la production de prostacycline (PGI₂) qui est vasodilatateur.

2- EI indépendants des PG :

Se sont surtout des réactions allergiques :

- Réactions cutanées simples : urticaire, rash.
- Réactions graves : syndrome de Lyell et de Stevens Johnson.
- Réactions hématologiques : anémie, leucopénie, plus rarement aplasie médullaire.
- Atteinte hépatique : surtout de type cytolytique.
- Atteinte rénale d'ordre immunoallergique.
- Syndrome de Reye chez l'enfant surtout avec l'aspirine : c'est une encéphalopathie hépatique qui se voit lors d'une pathologie virale.

- Syndrome de Widal : surtout chez les asthmatiques ou les patients ayant des polypes nasaux.

2- EI spécifiques :

➤ Les coxibs :

Les coxibs pouvaient avoir des EI cardiovasculaires graves notamment à type d'infarctus du myocarde. Cet EI a conduit au retrait du commerce de rofécoxib, Vioxx*.

L'explication de cette toxicité serait l'inhibition de la biosynthèse de la PGI₂ dans l'endothélium, où la COX-2 est présente, sans l'inhibition de la biosynthèse de la TXA₂ dans les plaquettes.

➤ Salicylés :

- Acouphènes, céphalée, vertiges, bourdonnement d'oreille, parfois même surdité qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

➤ Indoliques (Indométacine) :

- Troubles neuropsychiques : céphalée, vertiges et confusion

➤ Pyrazolés :

- Troubles hématologiques : agranulocytose
- Rétention hydrosodée

➤ Oxicams :

Engendrent plus de manifestations allergiques

➤ Propioniques :

Sont les mieux tolérés. Les EI sont plus rares.

VIII/ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Elles sont relativement fréquentes :

- Défixation des autres médicaments acides faibles de leurs sites de fixation aux protéines plasmatiques : antivitamine K, sulfamides hypoglycémiants et antibactériens, fibrates,....
- Augmentation du risque hémorragique (AVK, héparine) : effet antiagrégant plaquettaire des AINS.
- Diminution de l'effet anti-hypertenseur des antihypertenseurs (béta-bloquants, IEC, Diurétiques) par diminution PGI₂ et de la diurèse.
- L'association avec les IEC et les diurétiques augmente le potentiel néphrotoxique des AINS : diminution de la filtration glomérulaire et insuffisance rénale fonctionnelle.
- L'association avec l'alcool augmente le risque d'hémorragie digestive.
- L'association avec la cyclosporine augmente sa néphrotoxicité.

IX/ INDICATIONS :

- Inflammation aiguë ou chronique
- Inhibition agrégation plaquettaire (aspirine à faible dose)
- L'indométacine et ses dérivés sont utilisés en néonatalogie pour le traitement de la persistance du canal artériel
- Traitement des symptômes de la dysménorrhée due à la libération de PG par l'endomètre.

X/ CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité à un AINS de la même classe
- UGD en évolution
- Maladie hémorragique

- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Pseudoallergie : les coxibs représentent l'alternative thérapeutique
- Allaitement
- Grossesse :
 - 3^{ème} trimestre : risque de fermeture prématurée du canal artériel, atteinte rénale fonctionnelle (oligoamnios/anamnios in utéro, insuffisance rénale à la naissance) : AINS contre-indiqués.
 - 2^{ème} trimestre : atteinte rénale fonctionnelle (oligoamnios/ anamnios in utéro) : prise déconseillée.

XI/ CONCLUSION :

Les AINS sont des médicaments qui nécessitent des précautions d'emplois :

- Respecter les posologies et les contre-indications.
- Faire attention aux interactions médicamenteuses.
- Associer une protection gastrique dans les situations à risque d'EI digestif.
- Mener une surveillance clinique et biologique.

Auto-évaluation formative

1- L'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 par les AINS :

- a. diminue l'agrégation plaquettaire
- b. diminue la synthèse des prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique
- c. engendre une bronchoconstriction
- d. est l'apanage des coxibs
- e. augmente le débit de filtration glomérulaire

R : a, b, c

2- Le Diclofénac (DICLOFEN ®) :

- a. est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des Indoliques
- b. peut provoquer une hémorragie en association avec les antivitamines K
- c. augmente la néphrotoxicité de la cyclosporine
- d. est contre indiqué à partir du 6^{ème} mois de grossesse
- e. augmente l'effet hypotenseur de certains antihypertenseurs

R : b, c, d

QROCS :

- 1- Citer 3 interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tout en expliquant les conséquences.
- 2- Préciser le principal mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs et en déduire 2 effets indésirables pharmacodynamiques.
- 3- Citer l'effet indésirable spécifique des anti-cox2.

Antalgiques non opiacés

Objectifs éducationnels

- 1- Connaitre les antalgiques non opiacés.
 - 2- Préciser les propriétés pharmacologiques des antalgiques non opiacés.
 - 3- Décrire la pharmacocinétique du Paracétamol.
 - 4- Préciser les facteurs favorisant l'apparition de l'hépatotoxicité induite par le Paracétamol.
 - 5- Préciser les effets indésirables des antalgiques non opiacés.
 - 6- Citer les contre-indications du Néfopam.
-

Document de base

I/ CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES NON OPIACES :

Les antalgiques non opiacés sont répartis en :

- Antalgiques non anti-inflammatoires non antipyrétiques :
 - Néfopam
- Antalgiques et antipyrétiques :
 - Paracétamol
 - Noramidopyrine
- Antalgiques anti-inflammatoires et antipyrétiques :

- Aspirine
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

II/ PARACETAMOL :

Le Paracétamol, aussi appelé acétaminophène, figure parmi les médicaments les plus utilisés et prescrits au monde.

1- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action complet du Paracétamol reste inconnu, un siècle après sa découverte. Cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central en inhibant la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H2 synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif « cyclooxygénase » (ou COX), cible de la majorité des AINS, et un site « peroxydase » (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur la COX-1 et la COX-2.

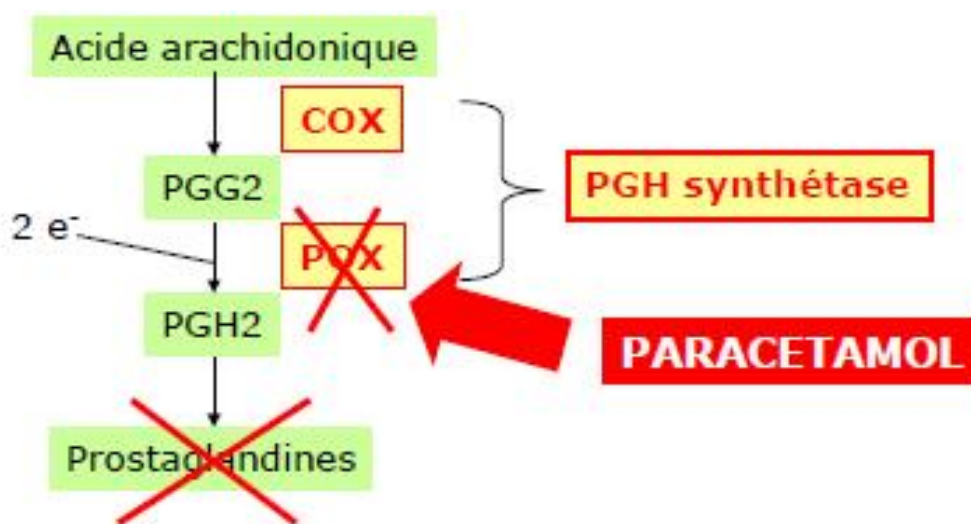


Figure1 : mécanisme d'action du paracétamol.

2- Pharmacocinétique :

La résorption digestive du Paracétamol est rapide et complète par voie orale : le maximum de concentration plasmatique est atteint entre 30–60 minutes après ingestion.

Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques et se distribue rapidement dans tous les tissus. La demi-vie est courte : elle est de 2 à 3 heures.

Le Paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Il existe une voie métabolique moins importante catalysée par le Cytochrome P450 qui aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine ou NAPQI. Il est normalement rapidement éliminé par réaction avec le glutathion réduit.

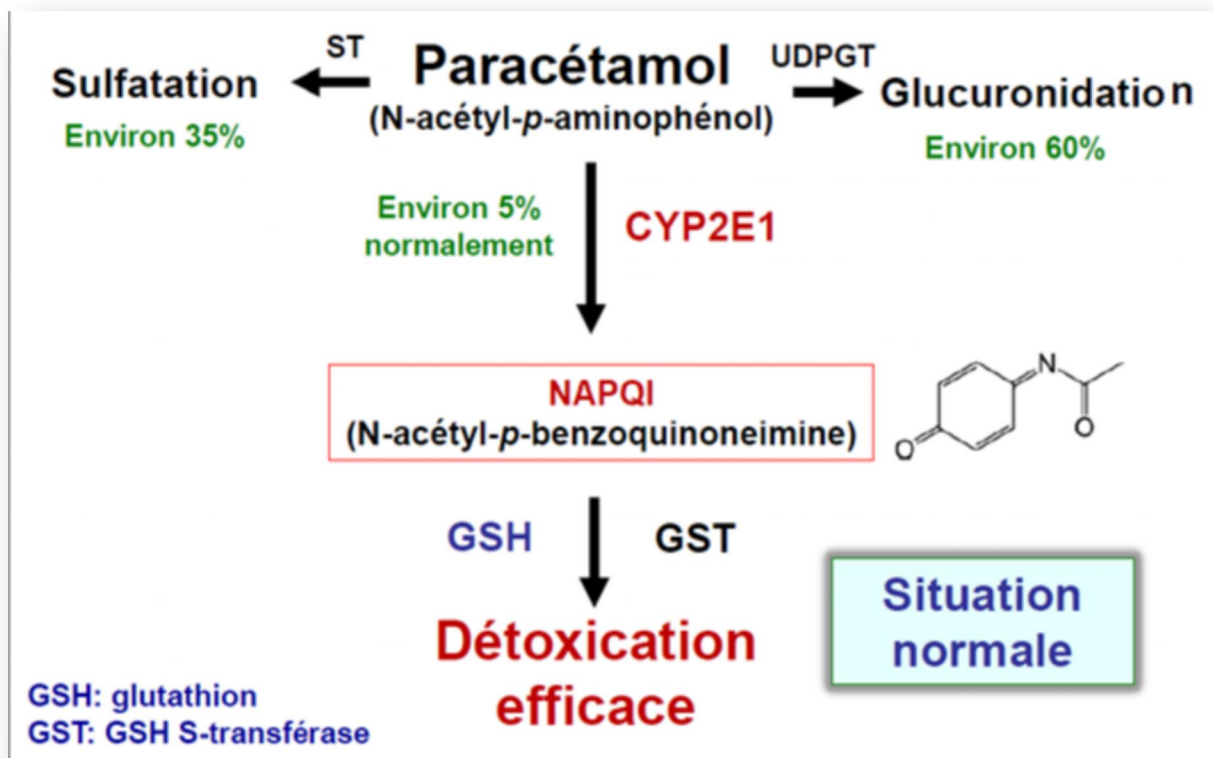


Figure 2 : Métabolisme du paracétamol.

3- Effets indésirables :

Le Paracétamol est un médicament bien toléré et les effets indésirables sont exceptionnels à dose thérapeutique :

- Il induit rarement des manifestations cutanées allergiques à type d'urticaire, choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème pigmenté fixe et rash cutané.

- Les affections hématologiques, à type de thrombopénie, leucopénie et neutropénie, sont très exceptionnelles.

En cas de surdosage, la production du métabolite réactif va augmenter et dépasser les capacités de détoxification par le glutathion aboutissant à une hépatite aigue grave. Le traitement se base dans ce cas sur le N-acétylcystéine qui permet de reconstituer rapidement le stock intracellulaire de glutathion (GSH).

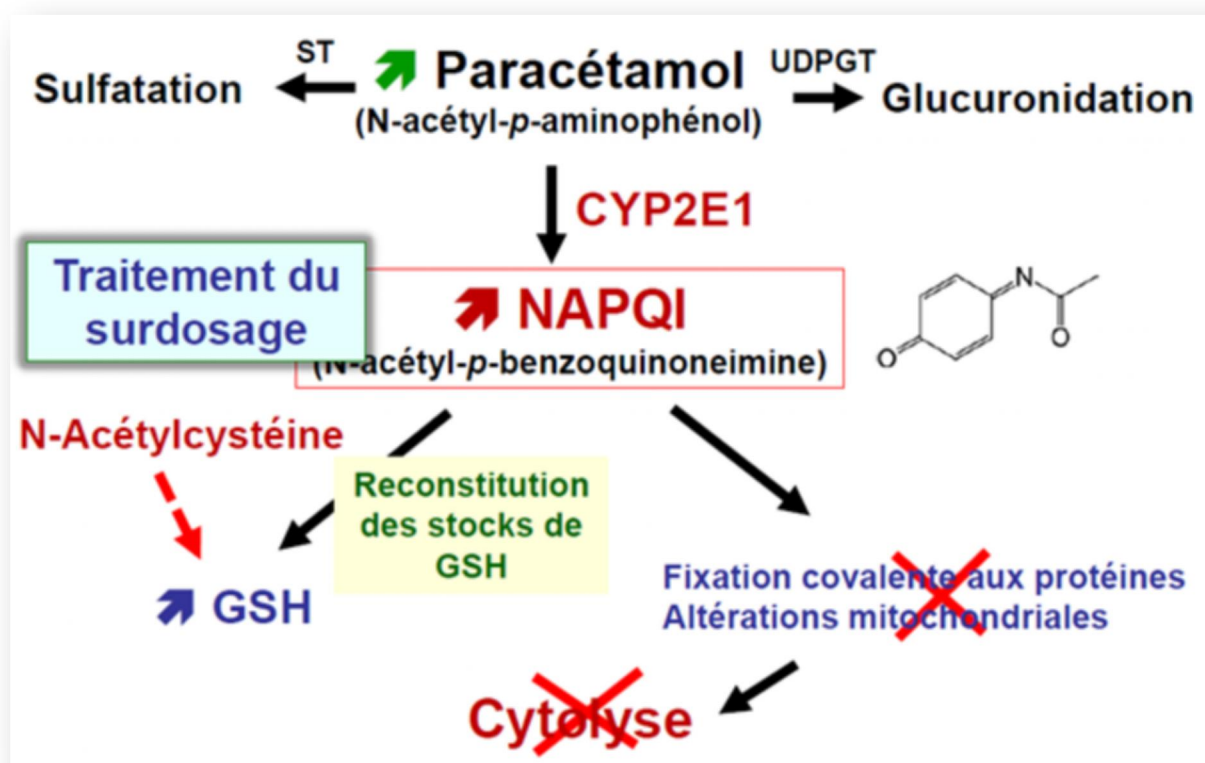


Figure 3 : Traitement du surdosage en paracétamol.

4- Posologie :

- Chez l'adulte, la posologie maximale est de 4 g/jour en 4 prises.
- Chez enfant, la posologie est de 20 à 40 mg/Kg/jour en 4 prises.

La dose toxique chez l'adulte est de 8g : 150 mg/kg. Chez l'enfant, elle est de 100 à 150 mg/kg.

5- Facteurs favorisant l'hépatotoxicité :

Le surdosage représente le facteur favorisant le plus fréquent de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, mais cette dernière peut survenir, même à dose thérapeutique, en cas de :

- Alcoolisme chronique
- Réserves basses en glutathion, telles que par exemple en cas de malnutrition chronique.

En présence de ces facteurs, le paracétamol doit être utilisé à une dose ne dépassant pas 3 g/jour.

III/ NEFOPAM (ACUPAN*) :

Le Néfopam est un analgésique central non morphinique. Le mécanisme d'action reste encore mal élucidé : il agit probablement par une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine.

Il possède également une légère action anti-cholinergique et sympathomimétique.

Le Néfopam peut être responsable des effets indésirables suivants :

- Neuropsychiatriques : Somnolence, vertige, irritabilité, hallucinations
- Anticholinergiques : mydriase, sécheresse de la bouche, convulsions, rétention urinaire
- Digestifs : nausées, vomissement,
- Cardiaques : tachycardie

Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au néfopam
- Chez l'enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique,
- Adénome prostatique
- Glaucome à angle fermé

IV/ NORAMIDOPYRINE :

La Noramidopyrine est un analgésique-antipyrétique de structure chimique « pyrazolée ». Elle reste très peu utilisée en raison du risque d'agranulocytose de

mécanisme immuno-allergique. En fait, elle a été retirée du marché de plusieurs pays. Elle possède aussi un effet antispasmodique et elle est strictement utilisée dans les douleurs aiguës intenses d'origine viscérale et rebelles aux autres antalgiques (colique néphrétique, colique hépatique....). Des contrôles réguliers de la formule sanguine doivent être réalisés afin de détecter une éventuelle agranulocytose. Elle existe sous forme de comprimés ou d'ampoules injectables par voie intra-veineuse (IV). L'injection IV doit s'effectuer lentement (en 3 minutes au moins), compte tenu du risque de baisse tensionnelle en cas d'injection rapide.

La Noramidopyrine a été aussi commercialisée en association avec d'autres médicaments notamment des spasmolytiques. Exemple : VISCERALGINE FORTE® : (Tiémonium + Noramidopyrine).

V/ Aspirine et AINS : (voir cours AINS)

L'aspirine et les AINS sont des médicaments ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils sont utilisés dans les douleurs légères à modérées associées à une composante inflammatoire.

L'aspirine a une action anti-inflammatoire à forte dose (3 à 6 g/j), une action antalgique à une dose inférieure à 3 g/j et une action anti-agrégante plaquettaire à faible dose.

Auto-évaluation formative

1- L'hépatotoxicité du paracétamol est favorisée par les facteurs suivants sauf un, lequel ?

- a. la prise d'une dose élevée en paracétamol
- b. l'association du paracétamol au N-acétyl cystéine
- c. un déficit en glutathion
- d. la dénutrition
- e. l'alcoolisme chronique

R : b

2- Le paracétamol :

- f. est un médicament antalgique et antipyrétique
- g. est catalysé essentiellement par le cytochrome P450
- h. est faiblement résorbé par voie orale
- i. a une demi-vie courte
- j. peut être responsable de manifestations cutanées allergiques

R : a, d, e

LES CORTICOIDES

Objectifs éducationnels

- 1) Décrire le mécanisme d'action des corticoïdes.
- 2) Décrire les principales propriétés pharmacodynamiques des corticoïdes.
- 3) Décrire les principales propriétés pharmacocinétiques des corticoïdes.
- 4) Connaître les principaux effets indésirables de la corticothérapie.
- 5) Citer les indications et les contre-indications des corticoïdes.
- 6) Connaître les précautions d'emploi des corticoïdes en pratique.

Document de base

1. INTRODUCTION :

C'est depuis 1948 que les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique. Depuis, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies.

Les effets indésirables des corticoïdes, responsables de leur mauvaise réputation, sont souvent évitables ou peuvent être minimisés.

Le choix d'une corticothérapie se fait sur un équilibre acceptable entre une activité anti-inflammatoire suffisante et des effets indésirables tolérables.

2. SYNTHÈSE :

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Sa synthèse est résumée dans la figure 1 suivante :

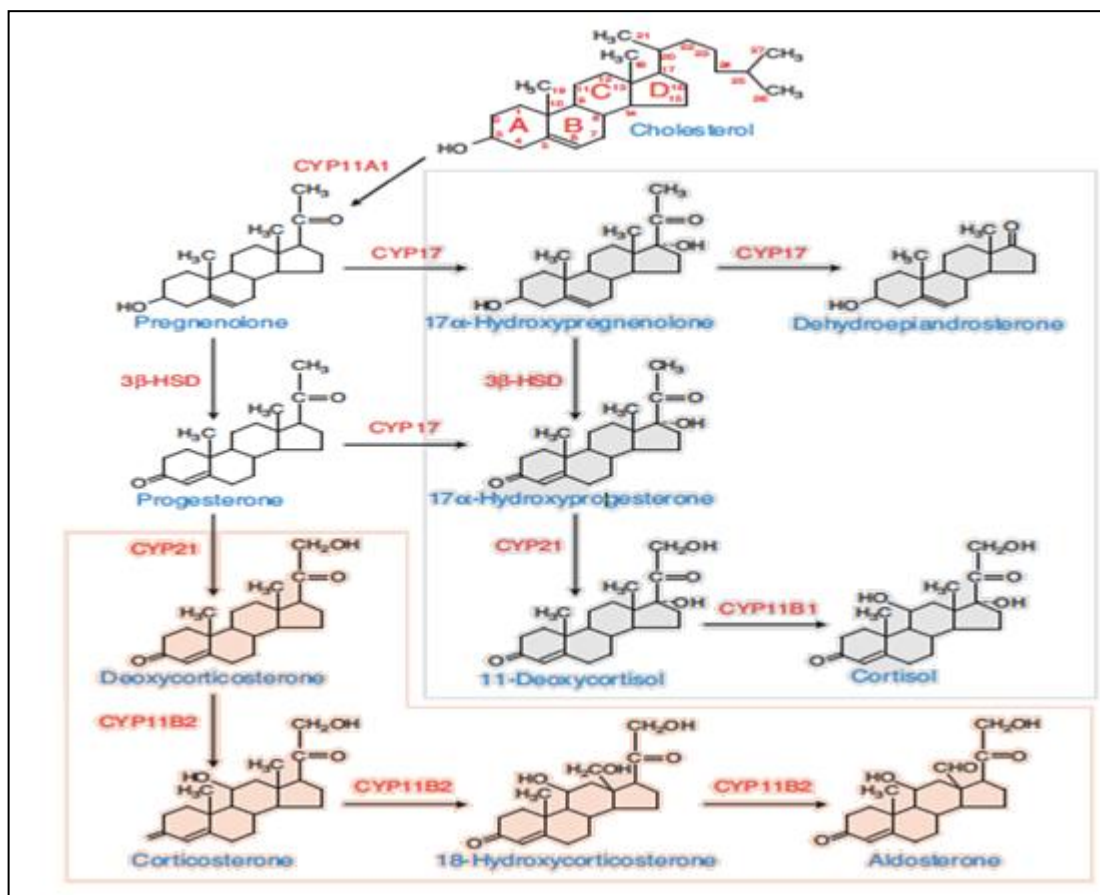


Figure 1 : synthèse du cortisol endogène

Le cortisol, glucocorticoïde endogène de référence, est produit par les cellules de la zone fasciculaire de la corticosurrénale.

3. MÉCANISME D'ACTION DES CORTICOSTÉROÏDES

Les corticoïdes ont deux types d'effets pharmacologiques :

- Effet génomique : interaction spécifique avec des récepteurs nucléaires pour modifier l'expression d'un gène et la synthèse protéique : délai d'action non immédiat (quelques heures)
- Effet non génomique : possibilité d'interaction avec des récepteurs membranaire : délai d'action immédiat.

3.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes

Tous les médicaments glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun. Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Cette action passe par la fixation à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (récepteur en doigt de zinc). Le récepteur aux glucocorticoïdes possède 3 domaines fonctionnels (figure 2):

- ✓ domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle)
- ✓ domaine de liaison à l'ADN
- ✓ domaine de liaison au ligand

Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique comprenant la "heat-shockprotein" HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline (Figure 2).

La fraction libre du corticoïde (10 à 20%) est responsable de l'activité pharmacologique : le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur, provoquant la dissociation du complexe protéique. L'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) (figure 2).

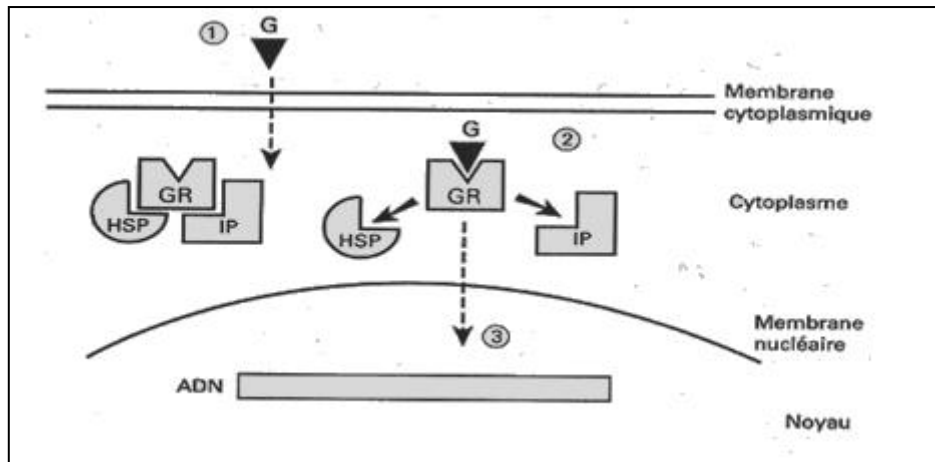


Figure 2 : récepteur aux glucocorticoïdes

3.2. Régulation transcriptionnelle

Les glucocorticoïdes peuvent réguler l'expression de gènes cibles selon 3 mécanismes d'action distincts :

3.2.1 . Action transcriptionnelle directe :

La liaison du récepteur aux glucocorticoïdes, sous forme d'homodimères, a une séquence nucléotidique d'ADN appelée Glucocorticoid Response Element (GRE) qui exerce une activation de la transcription. Il en résulte une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB.

Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative de la transcription via un site de liaison négatif ou nGRE est également possible (figure 3).

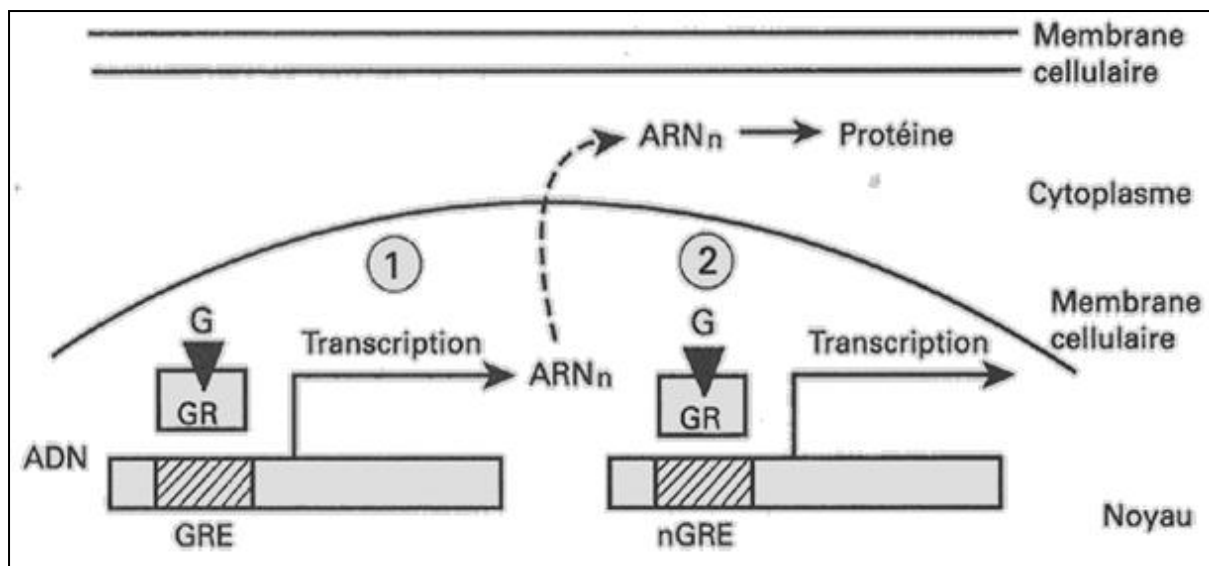


Figure 3 : Action transcriptionnelle directe des glucocorticoïdes

3.2.2. Action transcriptionnelle indirecte :

Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF- κ B et NF-IL6. L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes. Le mécanisme d'action par l'intermédiaire des facteurs de transcription est schématisé dans la figure 4.

Action des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 lors de la réaction inflammatoire : Activation de la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation : NF- κ B est inactivé en situation cytoplasmique par la liaison à la protéine I κ B. Le relargage de celle-ci permet à NF- κ B son transfert en situation intranucléaire et son activation ; AP-1 est formé d'un dimère constitué par les sous-unités Fos et Jun.

Action inhibitrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit en situation intranucléaire avec la sous-unité p65 de NF- κ B et la sous-unité Jun de AP-1. Il inhibe ainsi l'action transcriptionnelle des deux facteurs

de transcription. Le complexe glucocorticoïde-récepteur est aussi responsable d'une augmentation de la synthèse de IκB, favorisant l'inactivation de NF-Kb.

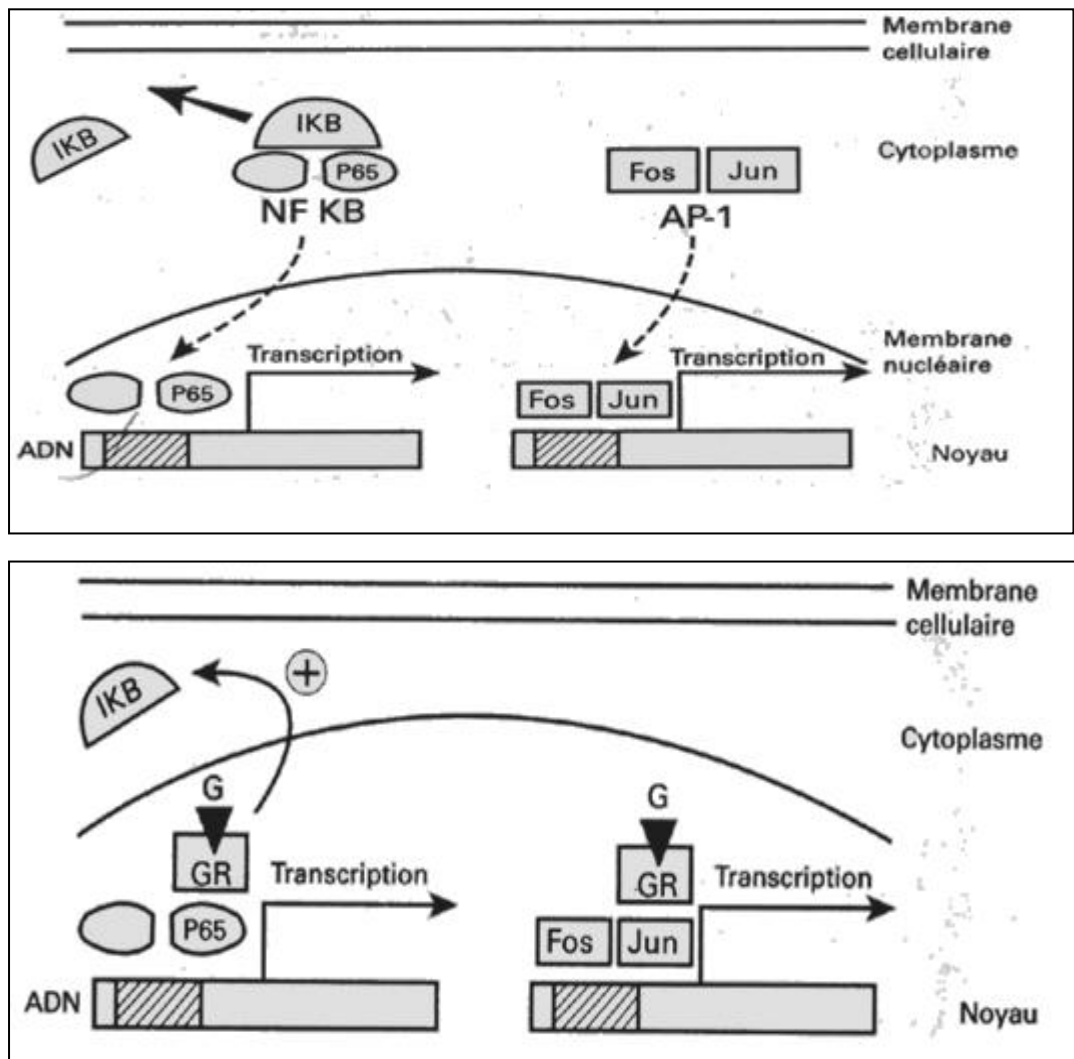


Figure 4 : Action transcriptionnelle indirecte des glucocorticoïdes

3.2.3. Action sur la structure chromosomique :

Les glucocorticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine en dé-acétylant les histones, ce qui entraînerait un enroulement plus serré de l'ADN réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et ainsi inhibant l'expression des gènes concernés.

4. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

4.1. Actions anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes

qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinine...

Une partie des effets anti-inflammatoires des corticoïdes passe par l'inhibition de la production des prostaglandines et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2 (figure 5). Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine (protéine de 40 kKa) qui inhibe directement la PLA2. Ce blocage conjoint de la production des prostaglandines et des leucotriènes pourrait, au moins en partie, expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostanoides.

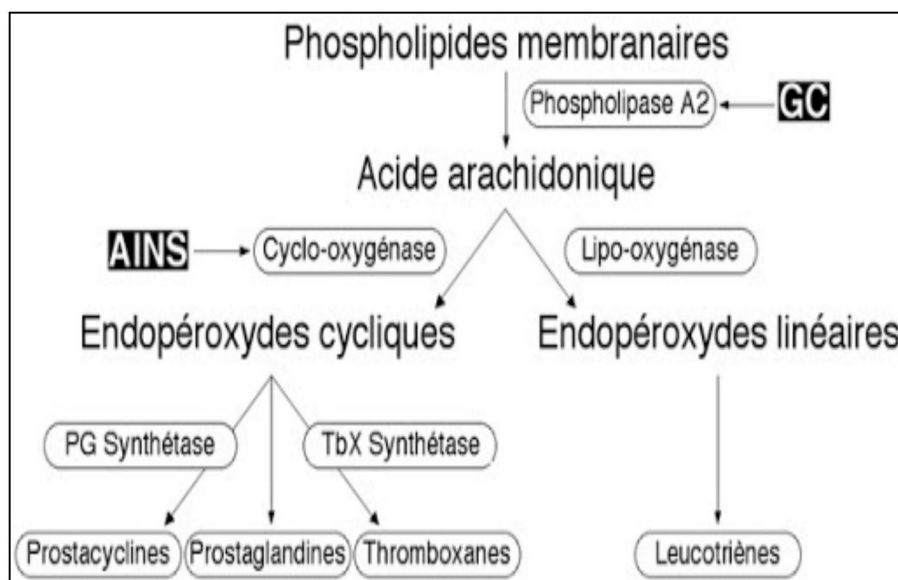


Figure 4 : Effets anti-inflammatoires des corticoïdes

4.2. Actions antiallergiques

L'effet anti-allergique des glucocorticoïdes, sans doute au moins partiellement la conséquence de leur effet anti-inflammatoire, est évident en clinique. Ils sont efficaces dans le traitement de l'asthme, l'œdème de Quincke (angio-dème), des laryngites aiguës par œdème sous-glottique, de diverses manifestations allergiques cutanées.

Cette action s'explique par l'inhibition de la production des prostaglandines et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2.

Sous l'effet des corticoïdes, l'IgE activée par l'allergène quoique fixée sur le basophile et le mastocyte, devient incapable d'activer ces cellules.

4.3. Actions immunosuppressives

Ces effets sont étroitement intriqués avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou auto-immuns.

Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale.

4.4. Métabolisme des glucides

Les effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme intermédiaire protègent les tissus glucose-dépendants (comme le cerveau ou le cœur) d'une carence d'apport.

Ceci est obtenu par stimulation au niveau du foie de la formation de glucose à partir des acides aminés et du glycérol.

En périphérie, les glucocorticoïdes diminuent l'utilisation du glucose, augmentent le clivage protéique et activent la lipolyse, produisant ainsi des acides aminés et du glycérol pour la néoglucogenèse. Le bilan final est une augmentation des niveaux sanguins de glucose.

Du fait de ces effets sur le métabolisme glucidique, les traitements par les glucocorticoïdes peuvent altérer le contrôle glucidique chez des patients ayant un diabète déclaré et précipiter l'apparition d'une hyperglycémie chez des patients prédisposés.

4.5. Métabolisme des protéines

Les corticoïdes entraînent une augmentation du catabolisme protéique qui se traduit par une diminution de la masse musculaire voire une amyotrophie.

Ces effets périphériques sont associés à de nombreuses actions cataboliques, dont l'atrophie du tissu lymphoïde, la diminution de la masse musculaire, une négativation du bilan azoté et un amincissement de la peau.

Les acides aminés mobilisés au niveau d'un grand nombre de tissus par les glucocorticoïdes atteignent le foie et servent de substrats à la production de glucose et de glycogène.

4.6. Métabolisme des lipides

L'effet des glucocorticoïdes sur le métabolisme lipidique est un effet permissif de facilitation de l'effet d'autres agents (comme l'hormone de croissance, les agonistes des récepteurs B-adrénergiques, le glucagon) sur l'induction de la lipolyse adipocytaire, entraînant une augmentation des acides gras libres après administration de glucocorticoïdes.

De même, les glucocorticoïdes entraînent une redistribution facio-tronculaire des graisses (qui survient dans des situations d'hypercorticisme, comme le syndrome de Cushing).

4.7. Métabolisme calcique

Les glucocorticoïdes exercent également des effets multiples sur le métabolisme du calcium. Au niveau du tube digestif, les stéroïdes interfèrent avec la capture du calcium par des mécanismes non définis, tandis qu'il existe au niveau rénal une augmentation de l'excrétion calcique. Au total, ces effets entraînent une baisse des réserves corporelles en calcium.

Le cortisol induit un catabolisme osseux global conduisant à l'ostéoporose chez l'adulte et à un arrêt réversible de la croissance chez l'enfant.

4.8. Effet minéralocorticoïde

Le cortisol a une affinité voisine pour son récepteur et le récepteur de l'aldostérone, responsable d'un effet minéralocorticoïde résiduel d'intensité variable selon les produits. Le tableau ci-dessous indique une estimation des puissances d'action des stéroïdes les plus représentatifs.

	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralocorticoïde
Cortisol (hydrocortisone)	1	1
Cortisone	0,8	0,8
Prednisone	4	0,8
Prednisolone	4	0,8
6-alpha méthylprednisolone	5	0,5
Bétaméthasone	25	0
Dexaméthasone	25	0

4.9. Action sur les cellules sanguines

Les glucocorticoïdes entraînent une diminution de la masse de tissu lymphoïde, du nombre de lymphocytes B et T, PNB et mastocytes (effet anti-allergique), des macrophages (diminution de l'activité anti-infectieuse) et inversement augmentation des plaquettes.

4.10. Action sur le système cardio-vasculaire

Les glucocorticoïdes ont une tendance à augmenter la pression artérielle en potentialisant l'action des catécholamines et en stimulant le système rénine angiotensine.

De même, les glucocorticoïdes augmentent la coagulabilité sanguine.

4.11. Action sur le tube digestif

Les glucocorticoïdes ont une action ulcérogène par l'inhibition de la synthèse de PG dans le tube digestif.

4.12. Système nerveux central

Les corticostéroïdes exercent de nombreux effets indirects sur le SNC, via leurs effets sur le maintien de la pression artérielle, les concentrations plasmatiques de glucose et les concentrations en électrolytes.

Les effets directs des corticostéroïdes sur le SNC, incluant des effets sur l'humeur, le comportement et l'excitabilité cérébrale.

Certains patients présentent des modifications du comportement plus marquées comme l'euphorie, l'insomnie, l'agitation et l'augmentation de l'activité motrice. Un pourcentage plus petit mais significatif de patients traités par des glucocorticoïdes deviennent anxieux, déprimés ou franchement psychotiques. Une forte incidence de névroses et de psychoses a été notée chez les patients porteurs d'un syndrome de Cushing.

4.13. Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

En cas d'un traitement prolongé, les corticoïdes peuvent entraîner une mise au repos du cortex surrénalien par **diminution de la** libération d'ACTH. Par conséquent, il y a un risque d'une insuffisance surrénalienne lors de l'arrêt brutal du traitement ou lors d'un stress important (figure 5).

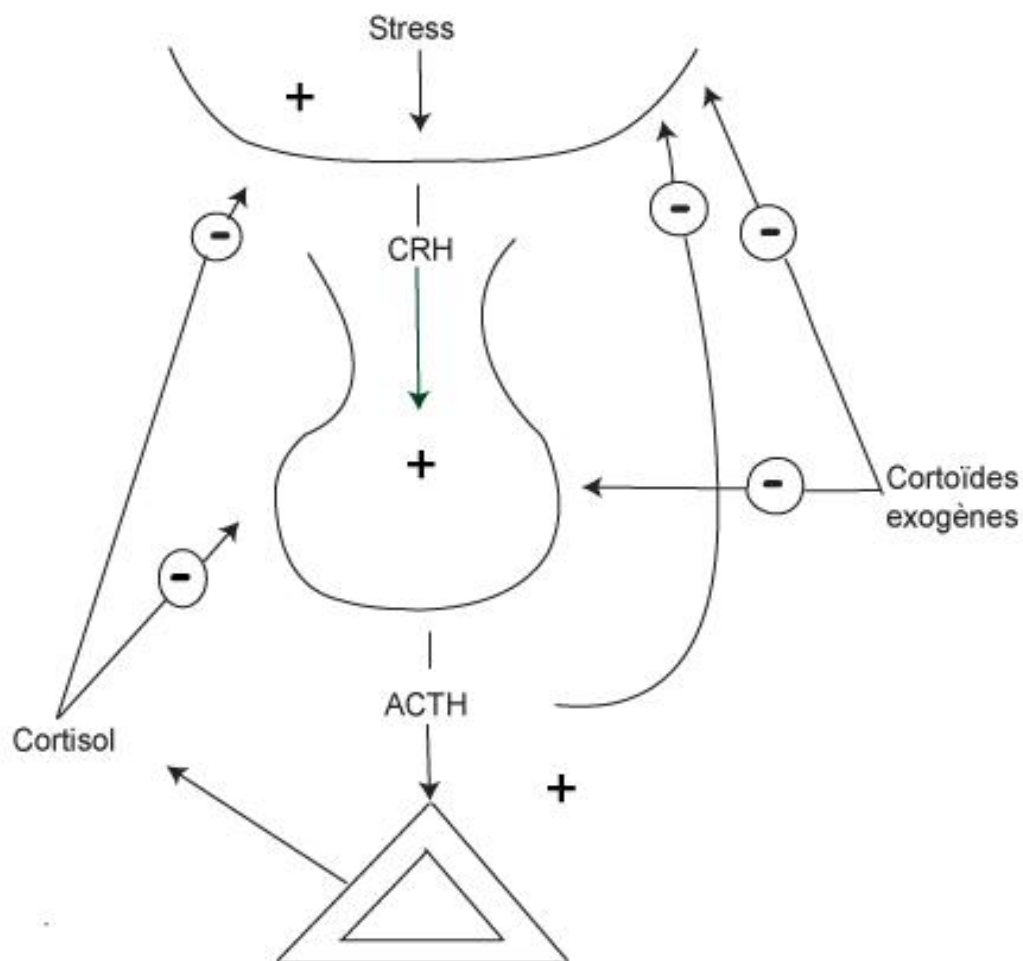


Figure 5 : mise au repos du cortex surrénalien en cas d'un traitement prolongé par les corticoïdes

5. RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ

A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes

- de durée d'action plus longue,
- d'activité anti-inflammatoire plus importante et
- de propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère

	Effet anti-	Rétention	Durée d'action
--	-------------	-----------	----------------

	inflammatoire	hydrosodé	
Cortisol (hydrocortisone)	1	1	courte
Cortisone	0,8	0,8	courte
Prednisone (cortancyl)	4	0,8	Intermédiaire
Prednisolone (solupred)	4	0,8	Intermédiaire
6-alpha méthylprednisolone	5	0,5	Intermédiaire
Bétaméthasone (Célestène)	25	0	Lente
Déxaméthasone (soludécadron)	25	0	Lente

6. PHARMACOCINÉTIQUE

6.1. Voies d'administration

Générale : Orale, IV, IM

Locale : inhalés, crèmes dermatologiques, collyres ophtalmiques, solutions pour pulvérisations nasales

Locorégionales : telles que le cortivazol (Altim®) utilisables pour des administrations intra-articulaires.

6.2. Résorption

Les glucocorticoïdes naturels et de synthèse sont bien absorbés après administration orale.

En application locale (muqueuse, cutanée, articulaire), ils diffusent facilement dans le reste de l'organisme, ce qui peut entraîner des effets secondaires d'origine systémique.

6.3. Transport plasmatique

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone) à deux protéines de transport :

- ✓ l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité,
- ✓ la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), alpha 2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité.

Seule la dexaméthasone circule sous forme libre.

6.4. Demi-vie, élimination

Les glucocorticoïdes sont métabolisés dans le foie et éliminés par le rein.

La demi-vie des divers produits est variable et on distingue des drogues à durée d'action courte, moyenne ou longue.

Il faut cependant noter que la durée des effets biologiques dépassera toujours celle de la demi-vie plasmatique.

	Durée d'action	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
Cortisol (hydrocortisone)	courte	90	10
Cortisone	courte		
Prednisone	Intermédiaire	200	18-36

(cortancyl)			
Prednisolone (solupred)	Intermédiaire	200	18-36
Déxaméthasone (soludécadron)	Longue	300	36-54
Cortivazol (Altim)	Longue		1-6 semaines

7. INDICATIONS

Les indications des glucocorticoïdes sont extrêmement nombreuses et diverses.

Les corticoïdes, en particulier la cortisone, sont naturellement utilisés dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë et chronique.

Par ailleurs, on peut distinguer deux types d'indications en fonction de la durée du traitement.

En urgence pour des traitements de courte durée : Les glucocorticoïdes, du fait de leur action anti-inflammatoire puissante et rapide, sont administrés par voie parentérale, IM ou IV, dans le traitement de plusieurs affections : laryngites aiguës sous-glottiques du nourrisson et de l'enfant, œdème de Quincke, certaines myocardites, œdème cérébral, état de mal asthmatique, choc anaphylactique où leur administration complète l'effet de l'adrénaline, hypercalcémies, insuffisance rénale aiguë, méningite bactérienne. En principe, un traitement d'urgence et de courte durée, à posologie élevée, a relativement peu d'effets indésirables.

En traitement prolongé, Les glucocorticoïdes sont utilisés pour leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive dans le traitement de très nombreuses maladies. En règle générale, le traitement par glucocorticoïde ne guérit pas la maladie mais en atténue les symptômes ou les poussées.

Corticothérapie indispensable : rhumatisme articulaire aigu, en association avec un antibiotique, artérite à cellules géantes ou artérite temporale (maladie de Horton), pseudo-polyarthrite rhizomélique.

La prescription des glucocorticoïdes au long cours doit être réservée aux cas où elle est indispensable, en évitant toute posologie excessive et en conseillant **une seule prise quotidienne le matin** pour se rapprocher du rythme circadien de la sécrétion physiologique.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Effets prévisibles+++, liés aux propriétés pharmacologiques

a. Hypercorticisme iatrogène

- ✓ Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing
- ✓ Diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- ✓ Hyperlipidémie
- ✓ Hypercatabolisme protéidique
- ✓ HTA, hypokaliémie
- ✓ Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
- ✓ Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- ✓ Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation
- ✓ inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

b. Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal

- ✓ Insuffisance surrénale aiguë
- ✓ Reprise évolutive de l'affection initiale
- ✓ Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant

L'insuffisance surrénalienne post corticothérapie survient lorsque celle-ci a été prolongée et interrompue trop brutalement. Elle se manifeste par une asthénie intense, une hypotension mais peut aussi être asymptomatique. La Corticothérapie doit donc toujours être arrêtée de façon très progressive.

c. Accidents digestifs

- ✓ Ulcères gastro-duodénaux +/-, ulcérations de l'œsophage, de l'intestin grêle, du colon, du rectum. Cette toxicité digestive est cependant moins importante que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ✓ Perforations
- ✓ Pancréatite aiguë, pancréatite chronique

d. Immunosuppression

Risque infectieux par :

- ✓ des bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques
- ✓ virus : herpès, varicelle-zona, maladie de Kaposi (HHV8)
- ✓ parasites : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose...

8.2. Effets imprévisibles plus rares

Troubles neuropsychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques

Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique

Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente

Thromboses veineuses (liées aussi aux maladie sous-jacentes...)

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSE

9.1. Pharmacodynamiques

Hypokaliémie :

Augmentation du risque d'hypokaliémie si association à des médicaments hypokaliémisants (ex : diurétiques).

Augmentation des risques liés à l'hypokaliémie (torsade de pointe si association avec des médicaments allongeant l'espace QT, digitaliques).

Equilibre glycémique :

Modification de l'effet des hypoglycémisants.

9.2. Pharmacocinétiques

Diminution de l'effet des corticoïdes :

- ✓ si association à des inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) : risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone.
- ✓ Si administration avec des pansements gastriques : par diminution de l'absorption digestive du corticoïde.

Augmentation du risque d'effets indésirables du corticoïde si association à des inhibiteurs enzymatiques : risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone.

10. CONTRE-INDICATIONS

Les glucocorticoïdes ne doivent pas être utilisés au cours d'une infection qui évolue, qu'elle soit bactérienne ou virale (hépatite, varicelle, zona, ...). Leurs effets immunosuppresseurs risqueraient de faire « flamber » l'infection. Pour la même raison, lors d'un traitement par glucocorticoïdes, il ne faut pas réaliser de vaccins vivants.

Lors d'états psychotiques en cours ou non contrôlés par un traitement, on n'utilisera pas non plus ces molécules. En effet, il y a un risque d'exacerbation de la psychose, ou d'un état maniaque.

On ne les utilisera pas non plus si le patient présente une hypersensibilité aux molécules actives ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation des spécialités.

11. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte et allaitante quels que soient leurs voies d'administration, leurs posologies et le terme de la grossesse.

Aucun effet malformatif n'a été retenu avec ces molécules.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

12. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est important de respecter l'heure de prise de chaque médicament. La prise du traitement corticoïde est la plus efficace et la mieux tolérée quand elle s'effectue en une **prise unique par jour, le matin, aux alentours de 8 heures** (voire en deux prises, matin et midi). De plus, il est préférable de prendre ce traitement **au milieu du repas** afin d'éviter les troubles gastriques des corticoïdes.

✓ Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables (traitement prolongé)

- Régime désodé
- Régime pauvre en « sucres rapides »
- Apports caloriques normaux, riches en protéines

✓ Mesures médicamenteuses

- Potassium par voie orale si nécessaire
- calcium + vitamine D
- Traitement antiulcéreux : si épigastalgies

✓ Ce traitement nécessite une surveillance accrue chez certains types de patients :

- Mesure régulière de la tension artérielle chez le sujet hypertendu
- Dosage de la kaliémie notamment en cas de médicaments hypokaliémiants associés ou de troubles cardiaques
- Surveillance de la glycémie chez le diabétique

- ✓ **Prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë** : une Corticothérapie prolongée doit toujours être arrêtée de façon très progressive.

Auto-évaluation formative :

QCM :

- 1. Les corticoïdes locaux peuvent entraîner à la longue, une des complications cutanées suivantes. Laquelle ?**
 - a. Atrophie cutanée
 - b. Épaississement de la couche cornée
 - c. Dégénérescence colloïde du derme
 - d. État sclérodermique
 - e. Hyperpigmentation
- 2. Le traitement par corticoïdes provoque le ou les effets suivants :**
 - a. Une fuite rénale de sodium
 - b. Une rétention de potassium
 - c. Une amyotrophie
 - d. Une hyperglycémie
 - e. Une hypercalcémie
- 3. Les effets indésirables des corticoïdes administrés au long cours comporte :**
 - a. Troubles psychiques
 - b. Hyperkaliémie
 - c. Retard de croissance chez l'enfant
 - d. Reprise évolutive d'une tuberculose
 - e. Hypercalcémie
- 4. Tous les effets indésirables suivants sont imputables aux corticoïdes sauf un :**
 - a. Diabète
 - b. Hyperleucocytose
 - c. Cataracte
 - d. Hyperlipidémie
 - e. Hyperkaliémie

QROC:

Citez 4 effets secondaires majeurs de la corticothérapie à long terme, en indiquant pour chacun les moyens de surveillance.

Médicaments de la goutte

Objectifs éducationnels

- 1- Décrire le mécanisme d'action de la colchicine.
 - 2- Préciser les effets indésirables et les contre-indications de la colchicine.
 - 3- Préciser le mécanisme d'action de l'allopurinol.
 - 4- Décrire la pharmacocinétique de l'allopurinol.
 - 5- Préciser les effets indésirables et les interactions médicamenteuses de l'allopurinol.
 - 6- Enumérer les indications des antigoutteux.
-

Document de base

I/ INTRODUCTION :

La goutte est une maladie métabolique, due à la perturbation du métabolisme des purines. Elle est caractérisée par des épisodes répétitifs d'arthrite aiguë (crise de goutte). C'est une affection sévère, dominée par le risque articulaire et rénal (colique néphrétique par lithiase urique). Les antigoutteux sont les médicaments utilisés dans le traitement de la crise de goutte et la prévention de sa rechute. Ils comportent :

- les médicaments de la crise de goutte : la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-interleukines 1 bêta.
- les médicaments indiqués dans la prévention des crises de gouttes :

- urico-freinateurs : l'allopurinol et le fébuxostat : ils inhibent la synthèse de l'acide urique.
- médicaments uricosuriques : ils s'opposent à la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

II/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CRISE DE GOUTTE :

La goutte est responsable d'arthrites microcristallines aiguës liés à la précipitation en intra-articulaire de cristaux d'urate de sodium. Elle comporte les étapes suivantes :

1. Précipitation intra-articulaire de cristaux d'urate de sodium.
2. Phagocytose de ces cristaux par les synoviocytes.
3. Libération de prostaglandines, IL-1 par ces cellules.
4. Afflux de polynucléaires neutrophiles et de macrophages dans l'espace articulaire aboutissant à une réaction inflammatoire aiguë très douloureuse.

III/ COLCHICINE :

1- Mécanisme d'action :

La colchicine est un alcaloïde extrait du colchique qui appartient à la famille des poisons du fuseau. Elle agit à différents niveaux :

- Elle diminue la production d'acide lactique, responsable de la précipitation des cristaux d'urate.
- Elle inhibe la phagocytose des cristaux d'urate par les leucocytes. En effet elle se lie aux dimères de tubuline, empêchant ainsi la formation des microtubules indispensable à la phagocytose, à la dégranulation et au déplacement des leucocytes.
- Elle permet également de diminuer la production de certains médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes et l'interleukine 1.

2- Pharmacocinétique :

La résorption de la colchicine est rapide par voie orale : le pic plasmatique est atteint entre 30 et 90 minutes. La distribution tissulaire est importante avec des concentrations

élevées dans les leucocytes. Le métabolisme est essentiellement hépatique et aboutit à la formation de plusieurs métabolites. L'élimination est rénale et digestive.

3- Indications :

La colchicine est indiquée dans :

- Le traitement des accès aigu de goutte : elle est efficace dans 80 à 90% des cas constituant de ce fait un élément de diagnostic.
- La prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant qui engendre une mobilisation des cristaux d'urate.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite

4- Effets indésirables :

- Affections gastro-intestinales : ils sont fréquents à type de diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage.
- Troubles neuro-myopathiques réversibles à l'arrêt du traitement
- Affections hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombopénie. De très rares cas de pancytopénies, par toxicité médullaire, ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine (insuffisants rénaux par exemple).
- Azoospermie : réversible à l'arrêt du traitement.

5- Contre-indications :

La colchicine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- L'insuffisance hépatique sévère
- L'association avec :
 - les antimitotiques
 - les médicaments hémato-toxiques
 - un macrolide (sauf spiramycine)
 - la pristinamycine

IV/ ALLOPURINOL :

1- Mécanisme d'action :

L'allopurinol diminue la formation d'acide urique par le biais de l'inhibition de la xanthine oxydase avec une diminution de l'uricémie et de l'uraturie.

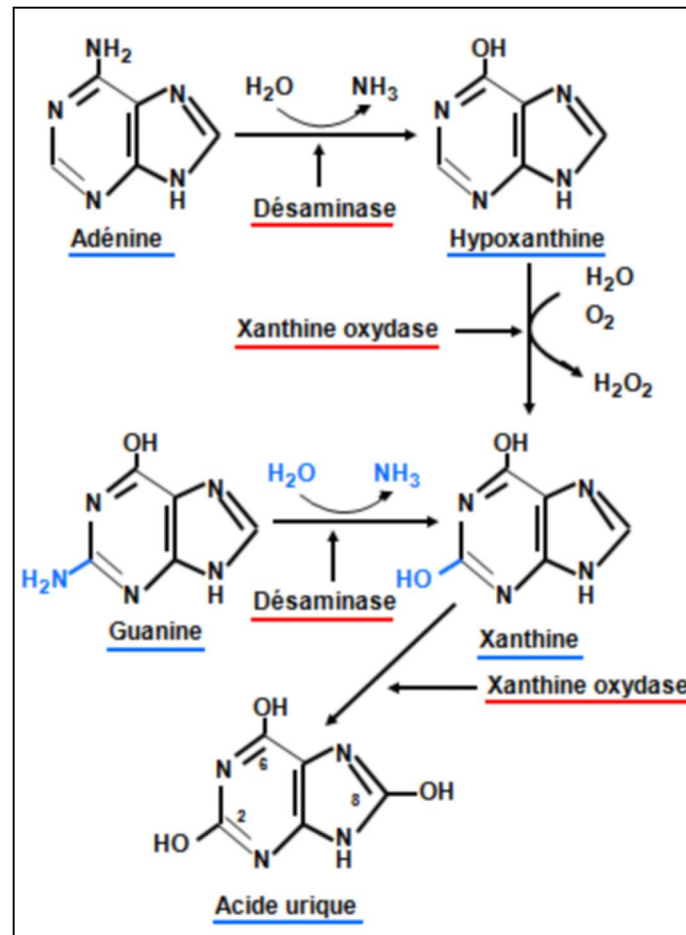


Figure 1 : Synthèse de l'acide urique

2- Pharmacocinétique :

La résorption digestive de l'allopurinol est bonne et rapide. Ce médicament est métabolisé par la xanthine oxydase en un métabolite actif : l'oxipurinol. La demi-vie de ce métabolite est de 13 à 30h permettant une seule prise par jour d'allopurinol. L'élimination de l'allopurinol (10% de la dose administrée) et de son métabolite se fait par voie urinaire avec nécessité d'un ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale.

3- Effets indésirables :

L'allopurinol peut être responsable essentiellement de :

- Crise aiguë en début de traitement
- Lithiase xanthique
- Troubles digestifs : nausée, vomissements, diarrhée
- Réactions d'hypersensibilité : rares mais pouvant être graves (Syndrome de Lyell, Syndrome d'hypersensibilité)

4- Interactions médicamenteuses :

- L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase qui empêche l'inactivation métabolique de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine. Sans réduction de la dose, les concentrations sériques de ces médicaments peuvent atteindre des niveaux toxiques.
- Ciclosporine : une augmentation de la concentration plasmatique de ciclosporine avec un risque de toxicité en cas d'association avec l'allopurinol a été rapportée.
- L'allopurinol engendre une diminution du métabolisme des antivitamine K avec un risque d'hémorragie.

V/ URICOSURIQUES :

Les uricosuriques sont des acides organiques qui diminuent la réabsorption tubulaire de l'acide urique permettant une diminution de l'uricémie. Deux molécules sont actuellement commercialisées : le Probenécide (Bénémidé)* et le Sulfinpyrazone (Anturan)*. Le 3^{ème} est le Benzbromarone (Désuric)* a été retiré en 2003 du marché européen à cause d'effets indésirables hépatobiliaires.

Le probénécide est utilisé aussi comme adjuvant des pénicillines. Ses effets indésirables sont surtout digestifs. Il est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au probénécide
- insuffisance rénale sévère,
- lithiase urique,
- uraturie ≥ 700 mg/24 h sous régime alimentaire normal,

- hyperuricémie secondaire aux hémopathies malignes,
- traitement par méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

Auto-évaluation formative

1. La colchicine :

- a. inhibe la formation de microtubules intracytoplasmiques
- b. est indiquée dans le traitement de fond de la goutte
- c. Entraîne une mobilisation des cristaux d'urate intra-articulaires au début du traitement
- d. la diarrhée est le premier signe de surdosage avec ce médicament
- e. peut engendrer une dépression médullaire

R : a, d, e

2. L'allopurinol :

- a. peut être responsable de réactions cutanées graves
- b. est un uricosurique
- c. nécessite une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale
- d. peut engendrer une hémorragie en cas d'association aux antivitamine K
- e. se métabolise en métabolites inactifs

R : a, c, d

Médicaments de l'ostéoporose

Objectifs éducationnels

- 1- Enumérer les médicaments de l'ostéoporose.
 - 2- Préciser les effets indésirables, les précautions d'emploi, et les contre-indications des bisphosphonates.
 - 3- Préciser les contre-indications du Dénosumab et du Raloxifène.
-

Document de base

I/INTRODUCTION :

L'ostéoporose est une fragilité anormale des os qui favorise la survenue de fractures pour des traumatismes mineurs ou même sans traumatisme. Elle a une fréquence élevée (10% à 60 ans, 20% à 65 ans, 40% à 75 ans) touchant d'avantage les femmes que les hommes. Cette pathologie reste sous diagnostiquée en Tunisie et donc non correctement traitée chez tous les patients.

II/ SUPPLEMENTATION VITAMINO-CALCIQUE :

1- Vitamine D3 :

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation.

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive. Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.

La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale.

Les effets indésirables sont très rares, ils peuvent comporter :

- Une réaction d'hypersensibilité au cholécalciférol
- Une hypercalcémie, une hypercalciurie et lithiase calcique

Ces effets indésirables constituent à leur tour des contre-indications à l'utilisation de la vitamine D3.

Elle est recommandée en cas d'insuffisance d'apports alimentaires en vitamine D et chez les patients ayant une faible exposition au soleil.

2- Calcium :

Les apports en calcium conseillés pour les sujets âgés de plus de 50 ans est de 1000 à 1200 mg /jour.

Un apport de 150 mg de calcium est obtenu par l'ingestion de l'un des aliments suivants :

- 125 ml de lait
- 1 yaourt
- 150 mg de fromage blanc



3 à 4 produits laitiers apportent 600-800 mg.

Le reste de l'alimentation (légumes verts, fruits (banane), céréales) apporte 200-300 mg.

Une supplémentation en calcium serait nécessaire si l'apport alimentaire est insuffisant. Elle va compléter les apports alimentaires en calcium pour avoir un total de 1200 mg/j.

III/ BISPHOSPHONATES :

Les bisphosphonates sont des ralentisseurs du remodelage osseux, utilisés dans la plupart des pathologies osseuses caractérisées par une augmentation de la résorption osseuse. Ils agissent principalement par inhibition de l'activité ostéoclastique.

1- Spécialités :

Plusieurs molécules de cette classe ont montré leur efficacité mais 3 molécules apportent un service médical rendu suffisant dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il s'agit de l'acide alendronique, l'acide zolédronique et le risédronate.

2- Mécanismes d'action :

Les bisphosphonates se fixent sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibent la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées permettant une augmentation de la masse osseuse.

3- Indications :

Les bisphosphonates peuvent être utilisés dans :

- Le traitement des hypercalcémies : normalisation de la calcémie en 2 à 5 jours.
- Le traitement de la maladie osseuse de Paget
- La prévention des événements osseux dus aux métastases osseuses ostéolytiques et au myélome
- La prévention de la perte osseuse post-ménopausique.
- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.
- Le traitement de l'ostéoporose masculine.
- Prévention de la perte osseuse induite par les glucocorticoïdes, et traitement de l'ostéoporose cortico-induite.

4- Pharmacocinétique :

La biodisponibilité orale est très faible de 1 à 5% selon les molécules et améliorée à jeun. La faible absorption intestinale est attribuée aux charges négatives des bisphosphonates qui limitent leur diffusion à travers les membranes lipophiles. Après absorption, 50% de la dose de bisphosphonates est adsorbée au niveau osseux avec demi-vie d'élimination longue d'une dizaine d'années parfois, et 50% est éliminée dans les urines avec une demi-vie d'élimination courte de quelques heures. Aucun métabolisme n'a été mis en évidence.

5- Précautions d'emploi :

Les bisphosphonates oraux doivent être administrés en position debout ou assis, à jeun (30 minutes avant ou au moins 3 heures après un repas), accompagné d'un grand verre d'eau peu minéralisée et il est conseillé de ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise (notamment en cas de reflux gastro-œsophagien) afin de réduire le risque de lésion œsophagienne. Le café, le thé, le jus d'orange, les antiacides et les produits riches en calcium comme le lait sont à éviter car ils diminuent l'absorption des bisphosphonates.

Un bilan bucco-dentaire préalable est recommandé en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an pendant toute la durée du traitement.

6- Effets indésirables :

Les bisphosphonates peuvent être responsables des effets indésirables suivants :

❖ Gastro-intestinaux :

Ulcère œsophagien, sténose œsophagienne (pour les formulations orales)

Constipations, douleurs abdominales, flatulences

❖ Musculosquelettiques :

Douleurs ostéoarticulaires et musculaires, ostéonécrose de la mâchoire.

❖ Neurologiques : Céphalées

❖ Métaboliques : Hypocalcémie

❖ Immunitaires : urticaire, angioedème, syndrome pseudo grippal

- ❖ Des altérations parfois graves de la fonction rénale ont été observées avec l'acide zolédronique.

7- Contre-indications :

Les bisphosphonates sont contre-indiqués dans les situations suivantes :

- ❖ Ostéomalacie et rachitisme (risque d'aggravation des troubles de minéralisation)
- ❖ Grossesse, allaitement (innocuité non démontrée)
- ❖ Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn et < 35 ml/mn avec l'acide zolédronique)
- ❖ Hypocalcémie
- ❖ Hypersensibilité à l'un des composants
- ❖ Maladie de l'œsophage ralentissant le transit (formulations orales)

IV/ AUTRES MÉDICAMENTS DE L'OSTÉOPOROSE :

D'autres molécules, sans lien structural ou de mécanisme d'action, sont indiquées en seconde intention dans le traitement de l'ostéoporose :

- Le dénosumab
- Les modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes comme le raloxifène.
- Le ranélate de strontium (PROTELOS*) : retiré du marché en 2017.

1- Dénosumab :

Le dénosumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 inhibiteur de la résorption ostéoclastique. Il est administré tous les 6 mois par injection sous-cutanée. Cette molécule est susceptible d'aggraver une hypocalcémie et est donc contre-indiquée dans cette situation. Par ailleurs, des cas de cellulites infectieuses ont été observés.

2- Raloxifène. :

Le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Il agit comme agoniste sur l'os.

La biodisponibilité orale du raloxifène est d'environ 60% avec une biotransformation hépatique par glucoconjugaison et une élimination quasi-exclusivement biliaire. La demi-vie plasmatique est de 27 h environ.

Cette molécule est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, en cas d'antécédents d'accident thrombo-emboliques veineux ou de symptômes gynécologiques inexpliqués.

3- Ranélate de strontium :

Le ranélate de strontium augmente la formation osseuse et diminue la résorption osseuse.

Cette molécule peut engendrer un syndrome d'hypersensibilité avec atteinte systémique grave (DRESS) et des complications thrombo-emboliques et cardiovasculaires (IDM).

Auto-évaluation formative

Cas clinique intégré :

Madame Q., âgée de soixante-six ans, ménopausée à l'âge de quarante-neuf ans, est hospitalisée pour un épisode de lombalgie aiguë survenu il y a trois semaines en portant une bouteille de gaz. La douleur, intense la première semaine, s'était atténuée grâce au repos au lit et à un traitement par PROFENID (Kétoprofène), mais est redevenue très invalidante après un effort de toux la veille, motivant l'hospitalisation.

Dans ses antécédents, vous notez : une phlébite au décours de son premier accouchement à 25 ans et un diabète sous DAONIL (Glibenclamide) et GLUCOPHAGE (Metformine) depuis 20 ans. L'exposition solaire chez cette patiente est faible.

L'examen clinique, possible uniquement en décubitus, trouve que la palpation de la charnière thoraco-lombaire est douloureuse. Le reste de l'examen est sans particularités. Le poids était de 70 Kg.

Sur le plan biologique : le bilan inflammatoire était correct, la calcémie = 2 mmol/l (diminuée par rapport à la normale) et la créatininémie était à 120 µmol/l avec une microalbuminurie.

Les radiographies du rachis ont conclu à des fractures vertébrales ostéoporotiques.

L'ostéodensitométrie confirme l'ostéoporose avec un T score <-2,5. Cette patiente nécessite sa mise sous traitement anti-ostéoporotique.

Trois types de traitements sont proposés : la supplémentation vitamino-calcique, les bisphosphonates et le raloxifène.

Analyser le cas, et adapter le choix de traitement antiostéoporotique tout en précisant les précautions d'emploi des médicaments choisis.

Réponse :

1/ La première étape du raisonnement consiste à faire un état des lieux en ce qui concerne, les pathologies présentées par la patiente, qui peuvent représenter des contre-indications à l'utilisation de certains anti-ostéoporotiques ou qui nécessitent certaines précautions d'emploi. La patiente présente :

- une hypocalcémie
- et une élévation de la créatinine plasmatique avec une microalbuminurie pouvant cadrer avec une néphropathie diabétique débutante
- des antécédents thrombo-emboliques

2/

- La patiente présente des antécédents thromboemboliques : contre-indication au raloxifène.
- Supplémentation vitamino-calcique : doit être utilisée chez cette patiente :
 - ❖ Hypocalcémie
 - ❖ Faible exposition solaire
- Bisphosphonates : sont indiqués chez cette patiente mais avant de les prescrire il faut vérifier certaines précautions d'emploi :
 - ❖ Clairance de la créatinine :

Cockcroft = $1,25 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times (1/\text{Creat}) \times 0,84$ (si femme)

Cl creat = 45 ml/min (>35 ml/mn)

- ❖ Absence de maladie de l'œsophage ralentissant le transit
- ❖ Hypocalcémie

La prescription de bisphosphonates serait possible chez cette patiente après correction de l'hypocalcémie.

Myorelaxants – antispastiques

Objectifs éducationnels

- 1- Décrire le mécanisme d'action, les effets indésirables, les éléments de surveillance, les indications et les contre-indications des myorelaxants à action directe sur la fibre musculaire striée.
 - 2- Préciser les indications, les effets indésirables et le mécanisme d'action des myorelaxants à action médullaire.
 - 3- Préciser le mécanisme d'action, les indications, les contre-indications et les effets indésirables du tétrazépam.
-

Document de base

1-INTRODUCTION :

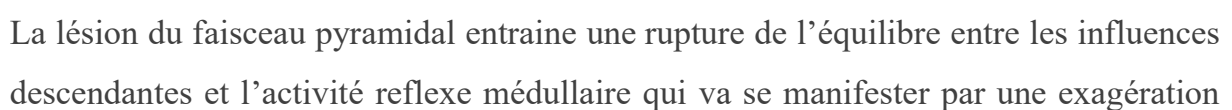
Les myorelaxants (appelés aussi décontracturants ou relaxants neuromusculaires) et les antispastiques sont des médicaments utilisés dans le traitement symptomatique des contractures aiguës ou chroniques, souvent douloureuses et invalidantes. Ils sont classés selon leur site d'action : musculaire, médullaire ou centrale.

2- RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE :

Au niveau médullaire, la motricité est régie par une activité réflexe avec 2 types de réflexes :

- le réflexe myotatique : c'est la contraction d'un muscle qui s'oppose à son propre étirement. C'est une réaction involontaire, brusque, automatique et innée qui assure le maintien de l'équilibre du corps et le maintien de la posture.

- Cette activité motrice médullaire réflexe est réglée par des afférences descendantes menées du cortex cérébral, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral par l'intermédiaire des voies motrices pyramidales inhibitrices et des voies extrapyramidales.



du réflexe myotatique et une spasticité. La spasticité entraîne des raideurs musculaires et une faiblesse des muscles antagonistes.

Les médicaments de la pathologie de la contraction musculaire sont utilisés dans deux circonstances principales :

- En neurologie, dans le traitement de la spasticité engendrée par des lésions du faisceau pyramidal (hémiparésie, paraparésie, ...)
- En rhumatologie (lors des lésions ostéoarticulaires) et en traumatologie, où les contractures musculaires relèvent d'une exagération des réflexes polysynaptiques nociceptifs.

3- CLASSIFICATION :

Les myorelaxants peuvent être regroupés en 3 classes :

1- Médicaments à action directe sur la fibre musculaire striée :

- Dantrolène (DANTRIUM®)
- Toxine botulinique (Botox ®)

2- Médicaments à action médullaire :

- Baclofène (LIORESAL®)
- Méphènesine (DECONTRACTYL®)
- Thiocolchicoside (COLTRAMYL®, MIOREL®)

3- Médicaments à action centrale :

- Les benzodiazépines : * Diazépam VALIUM ®
* Tétrazépam MYOLASTAN ®

4- MÉDICAMENTS À ACTION DIRECTE SUR LA FIBRE MUSCULAIRE STRIÉE :

a- Dantrolène (DANTRIUM®)

- **Mécanisme d'action :**

Le dantrolène n'a pas d'action centrale. Il agit exclusivement sur la fibre musculaire striée en inhibant la libération de calcium et donc la contraction musculaire.

- **Posologie et indications :**

- Dans la spasticité pyramidale, il est administré par voie orale, de préférence aux moments des repas en commençant par une dose de 25 mg/j puis on augmente progressivement les doses.
- Pour la prévention des hyperthermies malignes per anesthésique, il est administré par voie intraveineuse (IV).

- **Pharmacocinétique :**

La résorption intestinale est bonne avec une biodisponibilité de 80 % en moyenne. La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures. Il diffuse dans la plupart des compartiments tissulaires. L'excrétion se fait à la fois par voie urinaire et intestinale, sous forme de nombreux métabolites.

- **Contre-indication :**

Le dantrolène est contre-indiqué en cas :

- d'insuffisance hépatique grave
- ou d'association aux inhibiteurs calciques.

- **Effets indésirables :**

Le dantrolène peut engendrer des effets indésirables :

- Psychiques : somnolence, vertiges, asthénie, confusion mentale
- Hépatiques : hépatite cytolytique (si doses > 300mg/jour)
- Digestifs : nausées, vomissements, gastralgies
- Urinaires : incontinence urinaire, coloration des urines en orange
- Cutanées : éruptions cutanées acnéiformes

- **Surveillance :**

Un traitement par dantrolène nécessite une surveillance des taux de transaminases sériques et de la bilirubine et ceci selon le rythme suivant :

- avant le traitement
- avant la fin du premier mois
- puis tous les deux mois pendant la première année.

b-Toxine botulinique (Botox ®) :

- **Mécanisme d'action :**

La toxine botulinique bloque la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques. Elle permet alors une dénervation chimique élective et réversible d'un ou de plusieurs groupes musculaires. La récupération après une injection intramusculaire a normalement lieu dans les 12 semaines qui suivent l'injection.

- **Indications :**

L'administration de cette toxine se fait à l'aide d'injections intramusculaires dans les muscles concernés à des posologies différentes selon l'indication :

- Strabisme
- Blépharospasme
- Spasme hémifacial
- Torticolis spasmodique
- Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs
- Hyperactivité détrusorienne neurologique ou idiopathique

- **Contre-indications :**

La toxine botulinique est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- En cas d'hypersensibilité à la toxine botulinique
- En cas de myasthénie grave
- Ou en cas de présence d'une infection au(x) site(s) d'injection.

- **Effets indésirables :**

L'utilisation de la toxine botulinique peut être compliquée par les effets indésirables suivants :

- Une faiblesse musculaire excessive, une dysphagie, une pneumopathie d'inhalation : ces effets peuvent mettre en jeu le pronostic vital et ils sont liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection.
- De rares réactions allergiques générales : rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique.

- Des douleurs/brûlures au point d'injection : elles sont possibles quel que soit le site d'injection ou l'indication.

5- MÉDICAMENTS À ACTION MÉDULLAIRE :

a- Baclofène (LIORESAL®) :

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA-B de la moelle épinière. Il est indiqué dans le traitement des contractures spastiques.

- **Posologie :**

La posologie initiale est de 5 mg x3/j, suivie d'une augmentation progressive de la dose.

- **Effets indésirables :**

Le baclofène peut engendrer les effets indésirables suivants :

- Neurologiques : somnolence, asthénie, vertiges, confusion, dépression respiratoire, hypotonie musculaire, tremblements et syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.
- Digestifs : nausées, vomissements, constipation, rarement diarrhées, anorexie et sécheresse buccale.
- Cardio-vasculaires : hypotension et bradycardie.

- **Contre-indications :**

- Absolues : hypersensibilité au baclofène
- Relatives : 1^{er} trimestre de la grossesse.

b- Méphénésine (DECONTRACTYL®) :

Le mécanisme d'action de la méphénésine passe par l'inhibition des réflexes médullaires polysynaptiques. C'est un médicament de durée d'action très brève et il est utilisé dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses. Ce médicament peut engendrer une somnolence, une asthénie et il faut l'utiliser avec prudence chez les conducteurs et les utilisateurs de machines. Il peut aussi engendrer

des réactions cutanées allergiques. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à la méphénésine ou en cas de porphyrie.

c- Thiocolchicoside (COLTRAMYL®, MIOREL®) :

Le thiocolchicoside agit par l'intermédiaire de l'inhibition des réflexes médullaires polysynaptiques et il constitue un traitement d'appoint des contractures musculaires en rhumatologie. Il peut être administré par voie orale ou intra-musculaire. Il peut être responsable d'effets indésirables digestifs : gastralgies, diarrhées ou cutanées allergiques. Le thiocolchicoside est contre-indiqué en cas d'antécédents allergiques liés à son utilisation.

6- MÉDICAMENTS À ACTION CENTRALE : LES BENZODIAZÉPINES :

Les benzodiazépines agissent sur des sites de liaison spécifiques aux benzodiazépines (BZD) qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A. Leur action myorelaxante est liée à leur fixation aux récepteurs GABA-B, localisées au niveau central et médullaire, qui induit une inhibition des réflexes polysynaptiques médullaires. Ils sont connus aussi pour leurs propriétés sédatives, anxiolytiques et antiépileptiques. Le Diazépam (VALIUM ®) est la BZD la plus myorelaxante alors que le Tétrazépam (MYOLASTAN®) est la molécule la plus utilisée dans cette indication.

a- le Tétrazépam (MYOLASTAN®) :

- **Posologie et indications :**

Le médicament doit être instauré progressivement. La posologie est diminuée de moitié chez le sujet âgé. Il est indiqué dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

- **Effets indésirables :**

Les effets indésirables dépendent de la sensibilité du sujet et de la dose ingérée :

- Sensations ébrieuses, asthénie, baisse de la vigilance, somnolence
- Hypotonie musculaire

- Irritabilité, agressivité, agitation, troubles du comportement
- Dépendance physique et psychique avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- Réactions allergiques : prurit, urticaire
- Modification de la libido

- **Contre-indications :**

Le tétrazépam est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité connue aux benzodiazépines
- d'insuffisance respiratoire sévère
- de syndrome d'apnée du sommeil
- d'insuffisance hépatique sévère
- de myasthénie

7- CONCLUSION :

- Le baclofène (Lioréal*) reste la molécule la plus prescrite pour réduire la spasticité.
- Le thiocolchicoside est parmi les myorelaxants les mieux tolérés (dénué d'effet sédatif et n'entraîne pas de risque d'accoutumance).
- Les BZD peuvent être préférés quand au contraire l'effet sédatif et/ou anxiolytique est recherché.

Auto-évaluation formative

1. Le dantrolène (DANTRIUM®) :

- a. Est un myorelaxant d'action périphérique et centrale
- b. Nécessite une surveillance du taux des transaminases sériques avant et pendant son utilisation
- c. Est un médicament dont l'association aux inhibiteurs calciques est contre-indiquée
- d. Peut être responsable d'une incontinence urinaire
- e. Est mal résorbé par voie orale

R : b, c, d

2. Le Baclofène (LIORESAL®) :

- a. Est un agoniste du récepteur GABA-B
- b. Est indiqué pour le traitement des contractures musculaires d'origine rhumatismale
- c. Nécessite une surveillance de la tension artérielle lors de son utilisation
- d. Peut être responsable d'une tachycardie
- e. Peut entraîner un syndrome de sevrage lorsqu'il est arrêté brutalement

R : a, c, e

3. Le thiocolchicoside (COLTRAMYL®, MIOREL®) :

- a. Est un myorelaxant d'action médullaire
- b. Est indiqué pour le traitement des contractures musculaires d'origine rhumatismale
- c. engendre une somnolence
- d. est contre-indiqué chez les patients ayant une porphyrie
- e. Peut entraîner des effets indésirables digestifs

R : a, b, e



Université de Sfax

Faculté de Médecine de Sfax



Module d'autoapprentissage : Pharmacologie des médicaments de l'appareil gynécologique

Public cible :

4^{ème} année de Médecine (DCM2)

Faculté de Médecine de Sfax

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2024-2025

Liste des cours

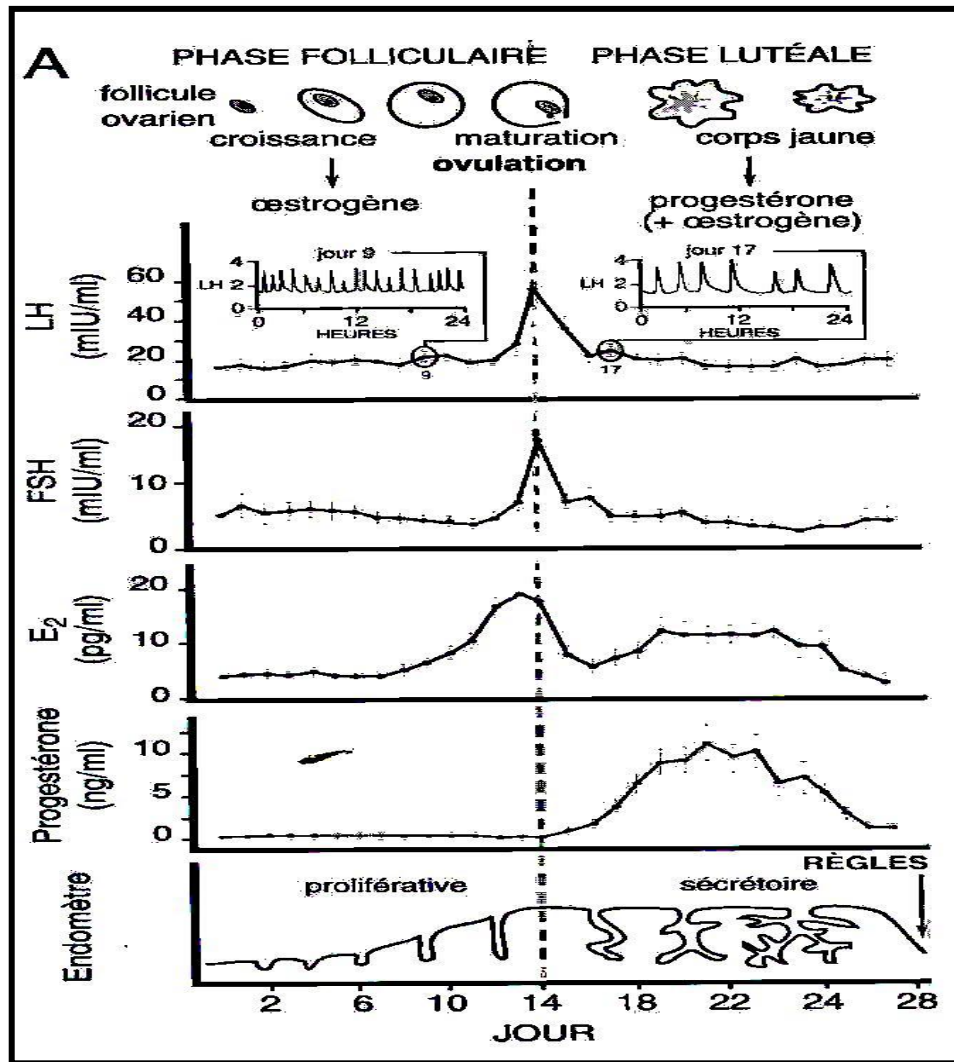
Œstrogènes et progestatifs.....	70
Contraception oestro-progestative.....	83
Modificateurs de la motricité utérine	93
Médicaments et grossesse.....	104
Médicaments et allaitement.....	110

Oestrogènes et progestatifs

OBJECTIFS ÉDUCATIONNELS :

- 1) Reconnaître l'action physiologique des oestrogènes et des progestatifs
- 2) Reconnaître l'action pharmacologique des oestrogènes et des progestatifs
- 3) Citer les indications et les contre-indications des oestrogènes et des progestatifs
- 4) Enumérer les effets indésirables des oestrogènes et des progestatifs
- 5) Décrire les différentes méthodes utilisées dans la contraception hormonale
- 6) Citer les contre-indications de la pilule oestroprogestative
- 7) Enumérer les effets indésirables de la pilule oestroprogestative

Document de base



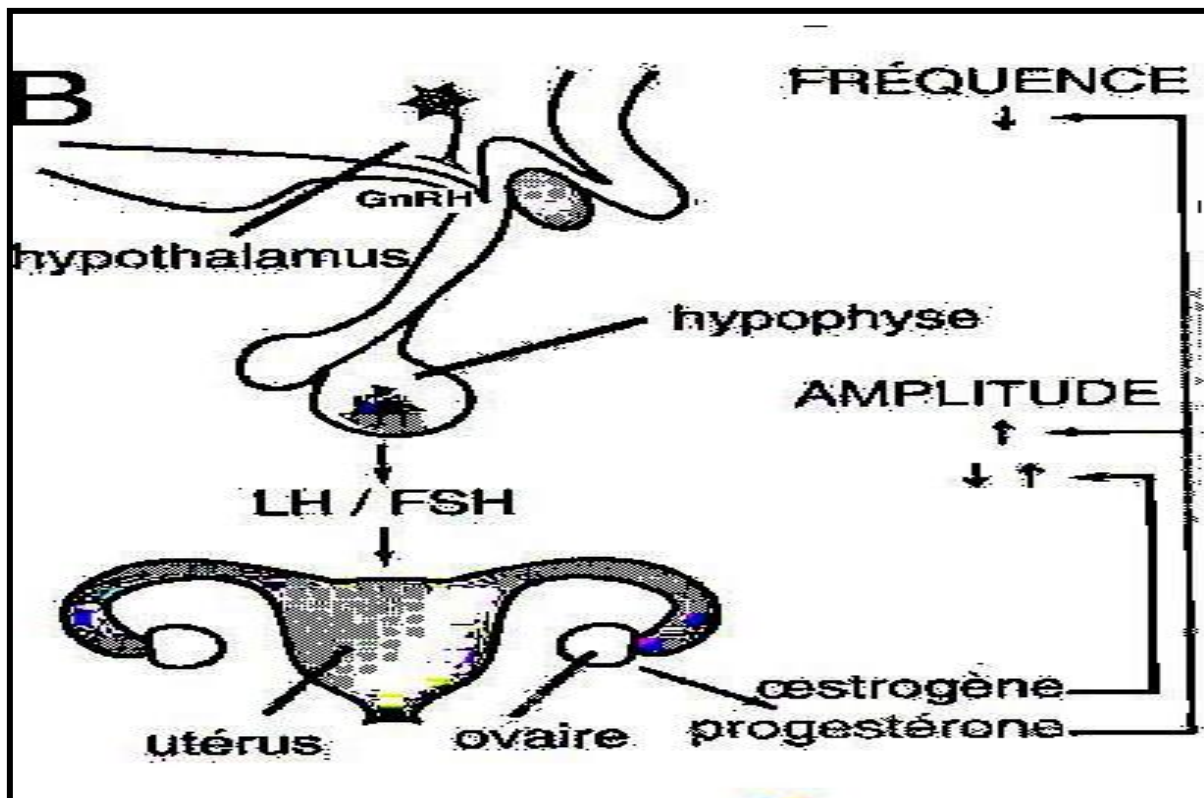


fig. 1 A et B : Principaux effets de régulation des stéroïdes ovariens sur la fonction hypothalamo-hypophysaire (GOODMAN et GILMAN)

Les œstrogènes

1- Introduction

Ils sont Produits par la thèque interne de l'ovaire, le placenta et plus accessoirement par la corticosurrénale (CSR) et les cellules de leydig chez l'homme. On les utilise essentiellement à visée anticonceptionnelle est parfois pour compenser une carence hormonale définitive ou temporaire.

2- Substances utilisées

2-1 - œstrogènes naturels :

a- oestradiol : (E2)

C'est le principal oestrogène sécrété et le plus puissant. Il existe quelques esters à résorption lente (solution huileuse) administrés par voie IM.

Des formes orales sont actuellement proposées : OROMONE*

Des préparations à libération prolongée peuvent être réalisées par voie percutanée ou dispositif transdermique: ESTRAPATCH*

Il existe aussi un gel dermique: OESTROGEL*

b- Oestriol : (E1) (OVESTIN*)

et 16alpha hydroxyoestrone (COLPORMON*):

Ils ont une activité oestrogénique faible.

2-2 - Oestrogenes de synthèse :

a- Dérivés d'E2 = Ethinyl oestradiol (EE)

Ce sont des œstrogènes stéroïdiens stables et peuvent être utilisés par voie orale.

L'éthinyl oestradiol est le seul utilisé dans les associations contraceptives oestroprogestatives.

b-Stilbestrol = DISTILBENE* (non stéroïdien)

c-Œstrogènes doués d'activité anti œstrogène :

Ce sont des inducteurs de l'ovulation (Citrates de clomifène : CLOMID*) ou bloqueurs des récepteurs aux oestrogènes utilisés dans les cancers du sein (tamoxifène* : NOVALDEX*).

3- Action « physiologique » : (dose modérée)

3-1 Sur l'appareil génital de la femme et caractère sexuels secondaires (CSS)

3-1-1-Au moment de la puberté :

Les oestrogènes sont responsables de l'apparition et du développement des caractère sexuel primaire (CSI) et secondaire (CSS). Les oestrogènes sont indispensables au maintien de ces caractères.

a-Au niveau du tractus génital féminin (âge adulte) :

Ils ont une action sur les muqueuses et les cellules musculaires lisses.

Trompes :

Les oestrogènes stimulent l'activité de l'épithélium cilié et le péristaltisme. Ils permettent la progression de l'œuf fécondé dans le 1/3 externe de la trompe

Utérus :

Sur le myomètre :

Les oestrogènes sont à l'origine d'une multiplication des fibres musculaires lisses avec hypertrophie globale, augmentation de la teneur en eau et de leur contractilité.

Dans les principales hémorragies de l'utérus les oestrogènes peuvent avoir un effet hémostatique par augmentation de la contractilité avec ligature des vaisseaux.

Sur l'endomètre :

Les oestrogènes agissent sur le développement de la muqueuse avec multiplication cellulaire et augmentation rapide de l'épaisseur de la muqueuse (première partie du cycle menstruel).

Col :

Les glandes endocervicales sont stimulées par les oestrogènes aboutissant à des glandes hyperplasiques qui sécrètent un mucus abondant relativement fluide et surtout favorable à la survie et à la migration des spermatozoïdes (SPZ).

Vagin :

Les oestrogènes sont responsables du maintien de la trophicité et surtout l'état d'hydratation de la muqueuse. Cette muqueuse prolifère et prend un aspect humide.

L'étude du frottis vaginal (FV) montre un aspect caractéristique de l'imprégnation oestrogénique : c'est le meilleur test d'imprégnation oestrogénique.

b-Glandes mammaires :

Les œstrogènes sont indispensables surtout pour la lactation qui dépend du rapport oestrogène / progestérone. Les oestrogènes agissent sur les canaux et le stroma. La progestérone agit sur les acini. Tout déséquilibre du pourcentage en faveur des œstrogènes peut donner un syndrome prémenstruel responsable d'une tension mammaire douloureuse.

Chez l'homme traité par des oestrogènes pour cancer de la prostate on peut voir une gynécomastie bilatérale.

3-2. Action hypothalamo hypophysaire

Les oestrogènes augmentent la sensibilité hypophysaire à la stimulation par la LH-RH. Ils stimulent également la sécrétion de prolactine.

3-3. Effets osseux

Les oestrogènes stimulent directement les ostéoblastes ce qui favorise la croissance osseuse (matrice protéique et teneur en calcium)

Ils positivent le bilan calcique et favorise la synthèse de la vit D au niveau rénal.

4- Action pharmacologique : (forte dose)

Les oestrogènes entraînent une inhibition totale de LH et FSH dans les deux sexes.

4-1 Hémostase :

Les oestrogènes ont un effet thrombogène à forte dose ou lors de l'utilisation prolongée. Ils agissent à deux niveaux sur l'hémostase :

- ❖ Par augmentation de l'agrégabilité plaquettaire.
- ❖ Par augmentation de la synthèse de certains facteurs de coagulation et diminution de la synthèse de l'antithrombine III (anti-coagulant).

4-2 Effet sur le cartilage de conjugaison :

Chez l'enfant impubère, les oestrogènes engendrent une soudure du cartilage de conjugaison d'où leur contre-indication.

4-3 Action anti androgène :

A forte dose, ils freinent l'axe hypothalamo-hypophysaire d'où freination de la synthèse de testostérone au niveau testiculaire. Ce ci explique leur utilisation dans le cancer de la prostate.

4-4 Action mineralocorticoïde :

A forte dose, effet minéralocorticoïde par effet agoniste partiel des récepteurs de l'Aldostérone d'où la rétention hydro sodée.

4-5 Au niveau du foie :

❖ Sur le métabolisme des lipides

Les oestrogènes augmentent le taux des triglycérides et augmentent d'avantage la fraction HDL cholestérol (CL). C'est pour cela que la femme est mieux protégée sur le plan cardiovasculaire.

Ils augmentent la concentration biliaire de cholestérol à forte dose ce qui favorise une stase biliaire avec risque majoré de lithiase biliaire chez la femme.

❖ **Sur le métabolisme des protéines**

Ils augmentent la synthèse de la plupart des protéines transportatrices d'hormones (CBG (corticoid binding globulin), Te BG (Testosterone-Estradiol Binding Globulin)

Ils augmentent également la synthèse d'angiotensinogène et de prothrombine

4-6 Action cancérigène :

Les oestrogènes favorisent le cancer de l'endomètre s'ils ne sont pas contrebalancés par la progestérone. La relation entre oestrogène et cancer du sein ou du vagin n'est pas prouvée.

5- Mécanisme d'action :

Les oestrogènes pénètrent à l'intérieur des cellules cibles et se lient au ribosome nucléaire qui est activé. Une augmentation de la synthèse de l'ARN et augmentation de la synthèse protéique s'en suit.

6- Les indications :

6-1-Femme

❖ **Insuffisance folliculaire quelque soit la manifestation clinique :**

-Atrophie de l'endomètre pouvant être à l'origine des métrorragies ou d'endométrite.

-Atrophie vaginale : pouvant être à l'origine d'une vaginite.

❖ **Trouble de la ménopause (ostéoporose).**

❖ **Contraception :** en association avec les progestatifs.

6-2- Homme

Cancer de la prostate : on utilise les oestrogènes non stéroïdiens.

7- Les effets indésirables

7-1- Femme

Les oestrogènes ont une faible toxicité aiguë. Certains effets indésirables peuvent se voir lors de leur utilisation prolongée :

Effets indésirables bénins :

- ❖ Nausées
- ❖ Vomissement
- ❖ Parfois quelques métrorragies dues à une hyperplasie de l'endomètre
- ❖ Tendance à la rétention hydro sodée et prise de poids.

Effets indésirables à long terme:

- ❖ Essentiellement hépatique avec un syndrome rétionnel surtout après un traitement prolongé.
- ❖ Exceptionnellement adénome hypophysaire
- ❖ Risque thromboembolique
- ❖ Effets métaboliques
- ❖ Effet tératogène en début de grossesse à forte dose surtout avec les œstrogènes de synthèse STILBESTROL* entraînant chez la fille un adénocarcinome du vagin à l'âge de (16 à 18ans) et chez le garçon un problème de fertilité et de stérilité.

7-2- Homme

- ❖ Gynécomastie
- ❖ Impuissance – azoospermie
- ❖ Adiposité : les oestrogènes sont responsables de la résorption des graisses chez l'homme et la femme.

8- Contre-indications :

8-1 Absolues :

- Enfant avant la puberté (surtout s'il est de petite taille)
- Grossesse
- Cancer génital préexistant au niveau de l'endomètre ou du sein
- Atteinte hépatique / cholèstase, cirrhose, antécédent de lithiase
- Adénome hypophysaire
- HTA sévère
- Hémorragie génitale d'origine non encore élucidée

8-2 Relatives :

- HTA modérée
- Diabète
- ATCD thromboembolique
- Tabagisme (car augmente le risque cardiovasculaire)
- Hyperprolactinémie

-Terrains migraineux (la femme est plus sujette à la migraine)

Les progestatifs

1- Introduction

La progestérone est une hormone qui prépare à la nidation indispensable à la grossesse. Elle est produite par le corps jaune et le placenta.

2- Principales substances

2-1 Produits naturels :

- ★ **Progestérone** : Elle est bien résorbée par voie digestive (PO). Cependant, elle a un effet de premier passage hépatique important. Il existe une forme spécialisée micronisée (UTROGESTAN*) qui a une bonne bio disponibilité per os et vaginale.
- ★ Percutanée: PROGESTOGEL*
- ★ IM: progestérone retard (**Hydroxyprogestérone**)
- ★ **Dydrogestérone** : DUPHASTON*

2-2 Progestatifs de synthèse :

Il existe plusieurs substances appartenant à plusieurs classes. Les norstéroïdes sont les plus utilisés (Norethisterone : PRUMOLUT NOR*, Lynestrénol : ORGAMETRIL*)

Tous ont un métabolisme hépatique plus lent donc une bio disponibilité importante.

Progestérone naturelle

Dérivés de la progestérone

Dérivés de la testostérone

Progestérone Dydrogestérone	• Prégnanes = dérivés de la 17-hydroxy ou méthyl-progestérone : <u>Chlormadinone</u> <u>Médroxyprogestérone acétate</u> • Norprégnanes = dérivés de la 19 - norprogestérone : <u>Nomégestrol</u>	• Estranes : <u>Lynestrénol</u> <u>Noréthistérone</u> (13-éthyl)gonanes : <u>Norgestrel</u> <u>Lévonorgestrel</u> <u>Désogestrel</u> • Non éthinylés : <u>Diénogest</u> <u>Drospirénone</u> (Dérivée de la <u>spironolactone</u>)
--	--	--

3- Propriétés physiologiques :

La progestérone agit sur l'appareil génital féminin. Elle n'exerce son effet qu'après imprégnation oestrogénique importante (phase de préparation : synthèse et maturation de récepteurs à la progestérone)

Trompes :

La progestérone ralentit le péristaltisme tubaire et augmente la sécrétion des glandes tubaires.

Utérus : (2ème partie du cycle)

Il y a arrêt de la prolifération de l'endomètre mais les cellules de ce dernier vont s'hyperplasier et se charger en glycogène.

La ramification des tubes et des vaisseaux donne l'aspect de la dentelle utérine. C'est un aspect caractéristique à la biopsie de l'endomètre 10 jours après ovulation. Au niveau du myomètre, la progestérone agit par diminution du tonus et des contractions.

Col :

Le col utérin prend un aspect foncé et sec. La glaire devient peu abondante, visqueuse et défavorable aux spermatozoïdes. Le tonus de l'orifice interne est renforcé.

Vagin et valve :

La muqueuse devient sombre. La cytologie vaginale est modifiée avec régression de la prolifération cellulaire.

4- Propriétés pharmacologiques

4-1- Action anti-oestrogénique:

Les progestatifs inhibent et contrôlent l'action de l'œstradiol. Les Norsteroides ont l'effet anti-oestrogénique le plus puissant.

4-2- Action hyperthermisante :

Augmentation de la courbe de température (décalage thermique après l'ovulation)

4-3- Action sur le métabolisme hydro-electrolytique :

A forte dose : Les progestatifs entraînent une rétention hydrosodée à l'origine d'une HTA chez les sujets prédisposés (prise de poids prémenstruelle)

4-4- Action anti-gonadotrope :

Les progestatifs ont un effet inhibiteur sur le système hypothalamo-hypophysaire à forte dose. Ils bloquent la décharge cyclique de LH par inhibition de LH-RH et par conséquent inhibition de l'ovulation.

Cette action est d'intensité différente selon les produits. Elle est faible avec la progestérone et intense avec les progestatifs de synthèse surtout les norsteroides.

Ils engendrent une atrophie de l'endomètre qui reste mince et hypoplasique d'où leur intérêt dans l'endométriose. Cette action est réversible à l'arrêt du traitement.

Chez l'homme existe aussi un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils inhibent la FSH. Par conséquent, ils inhibent la synthèse de la testostérone et donc azoospermie

4-5 Interaction avec les androgènes :

La Progestérone a un effet anti-androgène car elle entraîne une inhibition compétitive de la liaison des androgènes à leurs récepteurs. Elle est ainsi indiquée dans l'Hirsutisme chez certaines femmes. Les progestatifs de synthèse ont une action androgénique avec des signes de virilisation et des signes anabolisants.

4-6 Action sur le SNC :

A forte dose les progestatifs ont une action sédatrice.

5- Indications

5-1 Traitement substitutif en cas d'insuffisance lutéale :

Cette insuffisance lutéale pouvant être diagnostiquée dans différentes occasions :

- ❖ Irrégularité menstruelle chez la femme jeune. On utilise dans ce cas la progestérone ou les dérivés de synthèse.
- ❖ Syndrome prémenstruel
- ❖ Phase pré ménopausique : on utilise la progestérone ou les norstéroïdes qui sont les plus fortement anti-oestrogéniques.
- ❖ Fibrome, endométriose, pathologie mammaire bénigne. On utilise les progestatifs de synthèse surtout les norstéroïdes.

5-2 Contraception :

Toute contraception hormonale contient des progestatifs seuls ou associés aux œstrogènes. On utilise les progestatifs de synthèse : les norstéroïdes qui ont une action anti-oestrogénique et anti-gonadotrope.

5-3 Les cancers génitaux :

La plupart des cancers hormono-dépendant. On utilise les progestatifs de synthèse à forte dose qui freinent l'évolution des cancers génitaux

6 – Effets indésirables (EI) :

6-1 A faible dose :

Ils sont généralement bien tolérés

- ❖ Troubles digestifs : nausées, vomissements qui ressemblent aux signes sympathiques de grossesse.
- ❖ Hémorragies utérines
- ❖ Somnolence
- ❖ Sensation de vertige
- ❖ Effet natriurétique modéré

6-2 A forte dose:

- ❖ Rétention hydro-sodée
- ❖ Candidose vulvo-vaginale à cause de l'atrophie de la muqueuse
- ❖ Accident hépatique : cholestase surtout avec les Nostéroïdes
- ❖ Effet androgénique : virilisation
- ❖ Acnée
- ❖ Hirsutisme
- ❖ Virilisation du fœtus féminin lors de l'utilisation entre la 6^e et la 14^e semaine d'aménorrhée.

7- Contre indications

Absolue:

- ❖ Grossesse : les progestatifs de synthèse ont un effet virilisant
- ❖ **Remarque** : La progestérone naturelle est la seule qui peut être prescrite lors de la menace d'avortement ou menace d'accouchement prématuré lorsque la menace est due à une insuffisance hormonale prouvée.

Relative:

- ❖ Troubles thromboemboliques
- ❖ Insuffisance hépatique sévère
- ❖ Intolérance au glucose

La contraception oestro-progestative

1- Introduction

Parmi les médicaments qui nécessitent une prescription, les contraceptifs oraux sont les plus répandus à travers le monde. Contrairement aux médicaments utilisés pour traiter des maladies, ces produits sont généralement utilisés dans une population relativement jeune et saine. De ce fait, la prise en compte des effets indésirables possibles est particulièrement importante.

La contraception oestroprogestative est un moyen pharmacologique qui comporte :

- soit une association d'œstrogènes (O) et de progestatifs (P).
- soit des progestatifs isolément

2- Mécanisme d'action

A doses suffisantes : œstrogènes > 30 µg/j et progestatifs de synthèse (10 mg/j), ils inhibent la sécrétion de LH et de FSH. Ils inhibent ainsi l'ovulation : c'est le mécanisme principal.

D'autres mécanismes accessoires participent à l'effet contraceptif et sont liés aux progestatifs :

- ❖ Ils modifient la qualité et la quantité du mucus cervical qui devient visqueux et défavorable à la pénétration des spermatozoïdes (SPZ)
- ❖ Ils engendrent une atrophie de la muqueuse utérine qui devient impropre à la nidation.
- ❖ Ils modifient la motilité tubaire ce qui permet d'empêcher la migration de l'ovule.

3- Substances utilisées :

Œstrogènes (O) : Ethinyl-Oestradiol (EE)

Progestatifs de synthèse (P) : (la progestérone naturelle est non utilisée)

Les pilules combinées (estroprogestatives) sont classées selon la génération du progestatif utilisé : 1ère, 2ème, 3ème ou 4ème génération:

- Les pilules de **1ère génération** contiennent comme progestatif de la noréthistérone
- Les pilules de **2ème génération** contiennent comme progestatif du lévonorgestrel ou du norgestrel
- Les pilules de **3ème génération** contiennent comme progestatif du désogestrel
- Les autres contraceptifs oraux (parfois appelés **4ème génération**) contiennent comme progestatif de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol

4- Différentes méthodes utilisées

Les dosages utilisés permettent une 1^{ère} classification. Les OP se présentent sous plusieurs formes :

-séquentielles

-associées

Selon les doses d'œstrogène on distingue la méthode :

- ❖ Oestroprogestative (OP) normodosée : dans chaque comprimé = 50 µg d'EE
- ❖ OP mini dosée (minipilule) : dans chaque comprimé < 40 = 25 à 30 µg d'EE
- ❖ OP micro dosée (µ-pilule) : EE = 0 utilise uniquement des progestatifs de synthèse faiblement dosés.

4-1 Méthode associée

C'est la plus répandue. Elle consiste à administrer pendant 3 semaines (21 jours) des comprimés contenant une association OP du 5^{ème} jour du cycle au 25^{ème} jour inclus puis pause de 7 jours et ainsi de suite.

Trois niveaux d'action :

- ❖ Inhibition de la sécrétion de LH et de FSH d'où inhibition de l'ovulation
- ❖ Effet accessoire par atrophie de l'endomètre.
- ❖ Modification et tarissement de la glaire cervicale qui devient défavorable aux SPZ

A l'arrêt brusque, on assiste à une hémorragie de privation hormonale. Cette méthode est efficace à 100% si pas d'oubli > 24h. Les cycles sont un peu raccourcis. Les hémorragies ne sont pas de grande abondance.

Il existe des variantes de ces méthodes. Les comprimés peuvent être identiques du 1^{er} au 21^{ème} ou différents :

- **Les pilules monophasiques** : ont toutes la même proportion de chaque constituant.
- **Les pilules biphasiques** : voient la quantité du progestatif seul ou du progestatif et de l'estrogène augmenté en 2^{ème} partie de plaquette
- **Les pilules triphasiques** : fonctionnent selon le même système mais avec trois paliers.

On a tendance à utiliser des mini pilules car les oestrogènes ont des effets indésirables importants. Mais en diminuant les oestrogènes, on assiste à une hyperoestrogénie relative car il n'y pas d'effet anti-gonadotrope complet et l'ovaire continue à sécréter des oestrogènes. Cette hyperoestrogénie se manifeste cliniquement par une tension et des douleurs des seins.

4-2 Méthode séquentielle

Elle consiste à utiliser des O seuls à forte dose pendant la 1^{ère} période de 7 à 15j suivie d'une association OP jusqu'au 21^{ème} j, puis arrêt pendant une semaine.

Le mécanisme anticonceptionnel est unique. Il repose sur l'action anti-gonadotrope avec blocage de l'ovulation.

L'endomètre reste fortement stimulé par les O et peut même devenir hyperplasique. L'arrêt de l'administration entraîne une desquamation de la muqueuse avec hémorragie de privation abondante.

L'efficacité est bonne mais inférieure à la méthode associée :

- la muqueuse utérine reste propre à la nidation
- la glaire cervicale reste favorable aux SPZ

Cette méthode est non fiable à 100%. Un oubli peut amener souvent à l'échec.

4-3. Méthode progestative micro dosée en continu

Elle utilise des P. de synthèse à faible dose quotidiennement sans aucune interruption à partir du 1er jour du cycle même en présence de saignement.

Le mécanisme anticonceptionnel est périphérique :

- ❖ glaire cervicale peu favorable aux SPZ
- ❖ diminution du péristaltisme tubaire
- ❖ atrophie relative de l'endomètre

L'efficacité est de 98 à 99,5 %. Tout oubli augmente l'échec. L'efficacité ne se manifeste pas aux 30 premiers jours. C'est pour cela, qu'il faut associer au début une autre méthode mécanique.

4-4- Méthode progestative macro-dosée en discontinu

Elle utilise des progestatifs à une bonne dose de façon discontinue du 5^{ème} aux 25^{ème} jours avec arrêt de 10 j.

L'efficacité est de 100% :

- pas d'ovulation
- atrophie de l'endomètre
- diminution de la motilité tubaire
- glairer cervicale modifiée.

La tolérance n'est pas très bonne. C'est une méthode indiquée dans certaines situations (fibrome, endométriose) C'est plutôt une méthode thérapeutique que de contraception.

4-5- Pilule du lendemain :

En cas d'éventuel rapport fécondant, on prescrit le lendemain une pilule post coïtale qui ne convient pas à la contraception régulière.

Lévonorgestrel : NORLEVO*1,5 mg : une seule prise unique

1 comprimé renfermant uniquement un progestatif.

C'est une méthode post-coïtale qui ne convient pas à la contraception régulière.

Elle n'est active que pendant la période qui précède l'ovulation

Elle retarde l'ovulation (ou la perturbe lorsqu'elle est sur le point de se produire), mais elle ne la stoppe pas lorsqu'elle est commencée.

Elle est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé

Elle a un effet sur la mobilité des spermatozoïdes.

En revanche, elle ne rend pas l'endomètre impropre à la nidation

4-6-Injection intramusculaire d'une forte dose d'une forme à libération prolongée :

Medroxyprogestérone Acétate: DEPOPROVERA*(1 injection IM de 150mg /3 mois.

Elle est dépourvue d'effets oestrogéniques

Elle inhibe la sécrétion de FSH-LH (antiovulatoire)

Elle modifie la glaire cervicale

Le temps moyen entre l'arrêt et une grossesse est de 10 mois

Après injection IM, le principe actif est lentement libéré hors des tissus. Le taux plasmatique reste stable pendant 2 à 3 mois.

Il faut être sûre que la patiente n'est pas enceinte lors de la 1ère injection.

4-7-Implant sous cutané : IMPLANON*

L'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel, un progestatif largement utilisé dans les contraceptifs oraux. Sa structure est dérivée de la 19-nortestostérone. Il agit essentiellement en inhibant l'ovulation sans bloquer totalement l'activité ovarienne, mais aussi en diminuant l'épaisseur de l'endomètre et en augmentant la viscosité de la glaire.

Il a une grande fiabilité qui ne dépend pas de la prise régulière de comprimés.

L'effet contraceptif est réversible avec normalisation rapide du cycle menstruel après retrait de l'implant.

La libération du principe à partir de l'implant diminue au fil du temps jusqu'à la fin de la 3ème année. Il faut donc retirer l'implant au plus tard au bout de trois ans (effet contraceptif non prouvé si utilisation plus longue).

L'implantation et le retrait de l'implant doivent être toujours effectués par un médecin avec une asepsie rigoureuse.

5-Recommandations

Pour avoir une bonne contraception sans danger :

- ❖ Eviter les contre-indications
- ❖ Adapter à chaque femme la pilule qui lui convient
- ❖ Surveiller régulièrement avec un bon examen clinique et biologique (frottis cervicovaginal, bilan lipidique...)

6-Contre-indications

Il faut dès les 1^{ère} consultations, faire un dépistage de toutes les situations contre indiquant l'utilisation d'OP.

6-1-Absolues :

- Tumeur maligne en cours ou dans les antécédents
- Adénome hypophysaire
- Antécédents de maladies thromboemboliques ou de certains accidents vasculaires (AVC). Il faut tenir compte de certains facteurs prédisposant :

- ❖ Intervention chirurgicale
- ❖ Varices
- ❖ Fibrillation auriculaire
- ❖ Valvulopathie
- ❖ Micro-angiopathie diabétique
- ❖ Tabagisme > 40 ans
- ❖ Hyperlipidémie
- ❖ Grossesse

6-2- Relatives

- ❖ HTA
- ❖ Fibrome (méthode progestative possible)
- ❖ Diabète (à équilibrer)
- ❖ Lithiase biliaire
- ❖ Affection psychiatrique surtout en post-partum

7- Effets indésirables

Ils ont tendance à diminuer avec l'utilisation des OP faiblement dosés.

7-1 Déséquilibre hormonal :

L'excès d'Oestrogènes entraîne :

- ❖ Signes digestifs : nausée

- ❖ Crises migraineuses
- ❖ HTA
- ❖ Céphalée
- ❖ Tension mammaire douloureuse
- ❖ Oedème
- ❖ Adénofibrome du sein
- ❖ Fibrome utérin

L'excès de progestatifs entraîne :

- ❖ Retard des règles
- ❖ Aménorrhée

7-2 Troubles métaboliques

Généralement ils sont dus aux O.

-Intolérance aux glucides

-Hyperlipidémie

7-3 Effet sur la fonction hépatique

Ils sont généralement d'ordre purement biologique :

- ❖ Augmentation des transaminases
- ❖ Augmentation des phosphatases alcalines
- ❖ Augmentation des porphyrines
- ❖ Augmentation de la concentration de cholestérol biliaire avec augmentation du risque de lithiase biliaire

Plus rarement accidents sérieux qui se voient chez les femmes prédisposées et avec les pilules les plus dosées :

Il s'agit surtout d'hépatite cholestatique parfois mixte généralement biologique mais peut être évidente en cas d'atteinte hépatique préexistante.

Il existe exceptionnellement un risque de tumeur hépatique, généralement tumeur richement vascularisée.

7-4 Accidents thromboemboliques majeurs

Surtout en cas de localisations graves (cérébrale, pulmonaire). Les Facteurs prédisposant à ces accidents sont :

-Hyperoestrogénie

- Obésité
- Hyperlipidémie
- Tabagisme
- Antécédents personnels et familiaux vasculaires
- Intervention chirurgicale

7-5 Pression artérielle (HTA)

-L'apparition d'une véritable HTA impose l'arrêt du traitement.

7-6 Peau et phanères

- Surtout photo sensibilisation
- Parfois alopécie
- Parfois hyperthricose et acné avec les progestatifs de synthèse (Norstéroïdes)
- Syndrome lupique induit
- Candidose vaginale

7-7- Risque cancérogène :

Il n'est pas véritablement vérifié mais on ne doit prescrire des OP qu'après avoir éliminé l'existence de cancer du sein, de l'endomètre ou cervico-vaginal.

8- Interactions médicamenteuses

- ❖ Réduction de l'efficacité contraceptive des oestroprogestatifs par un inducteur enzymatique : Rifampicine, Phénobarbital, Carbamazépine.
- ❖ Augmentation du risque de toxicité hépatique avec l'association de certains macrolides.

9- Conclusion :

Les méthodes contraceptives oestroprogestatives sont devenues nombreuses.

Le choix de la méthode et de la dose doit tenir compte du terrain. C'est pour cela un examen clinique et biologique est nécessaire pour toute femme avant l'instauration de la contraception.

La contraception oestroprogestative peut être très bien tolérée si elle est bien conduite.

Evaluation :

1- Les différentes méthodes de contraception orale sont :

- a- microdosée en continu*
- b- macrodosée en discontinu*
- c- séquentielle biphasique*
- d- associée monophasique*
- e- associée triphasique*

2- Les oestrogènes peuvent engendrer à forte dose :

- a- un effet thrombogène*
- b- une action androgénique*
- c- une rétention hydrosodée*
- d- une augmentation de la synthèse du LDL cholestérol*
- e- une augmentation de la synthèse de l'angiotensinogène*

3- Les progestatifs de synthèse (norstéroïdes) peuvent engendrer :

- a- un effet antioestrogénique*
- b- une action antigonadotrope*
- c- un effet anti androgène*
- d- une rétention hydrosodée*
- e- un effet cancérigène*

4- Les oestrogènes peuvent engendrer :

- a- une inhibition de l'ovulation à faible dose*
- b- un effet thrombogène à forte dose*
- c- une rétention hydrosodée à faible dose*
- d- une stase biliaire à forte dose*
- e- une action androgénique à faible dose*

5- Parmi les propositions suivantes concernant les progestatifs, indiquez celles qui sont exactes :

- a- la progestérone naturelle a l'effet anti-oestrogénique le plus puissant*
- b- les norstéroïdes ont une forte action antigonadotrope*
- c- la progestérone a un effet antiandrogénique*
- d- la progestérone ralentit le péristaltisme tubaire*
- e- la progestérone peut engendrer une rétention hydrosodée à forte dose*

6- La méthode progestative microdosée en continu est une méthode contraceptive dont le mécanisme implique :

- a- une diminution du péristaltisme tubaire*
- b- une atrophie relative de l'endomètre*
- c- une action sur la glaire cervicale*
- d- une inhibition de l'ovulation*
- e- une hypertrophie globale du myomètre*

Modificateurs de la motricité utérine

1. Introduction

L'utérus est soumis à deux influences : neurologique et hormonale. La progestérone et les œstrogènes sont les principaux stéroïdes dont la production est massivement augmentée pendant la grossesse. Cette augmentation assure le contrôle de plusieurs processus dans l'utérus, entre autres, l'hypocontractilité de l'utérus, induite par la progestérone jusqu'à terme qui est indispensable pour une gestation normale.

Les principaux effecteurs pendant le travail sont l'ocytocine et les prostaglandines associées à une baisse de la concentration de la progestérone. En effet, à terme, l'utérus gravide présente par rapport à celui immature :

- une augmentation du nombre de récepteurs à l'ocytocine
- le développement de jonctions serrées (syncytium) au niveau du myomètre utérin
- le développement d'une activité spontanée

On distingue deux types de modificateurs de la motricité utérine :

1. les médicaments qui stimulent les contractions utérines. Ils sont appelés les médicaments ocytociques.
2. et les médicaments, qui inhibent les contractions utérines, sont les tocolytiques.

2. Les ocytociques :

Ces médicaments sont capables d'augmenter le tonus, la force ou le rythme des contractions de l'utérus (CU). Ils sont utilisés pendant l'accouchement ou lors de l'interruption volontaire de grossesse (IVG). On distingue 3 types de substances :

- Oxytocine
- Dérivés de l'ergot de seigle
- Prostaglandines (PGF2a, PGE2)

2.1 Oxytocine(Syntocinon ®, injectable)

L'ocytocine, appelée aussi oxytocine,est un analogue synthétique de l'ocytocine naturelle.

L'ocytocine naturelle est synthétisée par l'hypothalamus et stockée dans la post-hypophyse. En dehors de la grossesse, elle est faiblement produite. À terme, l'hypophyse la secrète en plus grande quantité sous l'influence des réflexes utérins et vaginaux et la libère dans le flux sanguin. Au niveau de l'utérus, l'ocytocine agit sur ses récepteurs dont le nombre est multiplié par 200 en fin de grossesse et permet de générer des contractions utérines (CU) qui déclenchent le travail chez la femme. Ces CU deviennent plus fréquentes et plus intenses au fur et à mesure que le travail progresse aboutissant à l'ouverture du col utérin et à l'accouchement du bébé.

2.1.1 Propriétés pharmacodynamiques de l'ocytocine:

1. Dans le système nerveux central, l'ocytocine joue le rôle de neurotransmetteur. Elle facilite le comportement maternel, sexuel et social.

2. L'effet ocytocique

L'ocytocine provoque la contraction des cellules musculaires lisses de l'utérus et des cellules myoépithéliales de la glande mammaire à travers des récepteurs membranaires liés aux protéines G qui s'accompagne d'une élévation de la concentration du calcium (Ca^{++}) intracellulaire. Suite à l'élévation de la concentration intracellulaire du calcium, l'ocytocine entraîne une augmentation de la force et de la fréquence des contractions utérines (CU). Un utérus gravide est plus sensible à l'ocytocine car le nombre de ses récepteurs est 200 fois plus élevé que celui d'un utérus non gravide.

Immédiatement après l'accouchement, cet effet ocytocique persiste pour faciliter la délivrance et réduire le risque d'hémorragie du post-partum.

3. Sur les glandes mammaires, l'ocytocine contracte les canaux galactophores et engendre la sécrétion lactée.

4. Autres effets :

- vasculaire : action dépressive mais brève à forte dose qui peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle.
- sur le Système nerveux central, elle améliore le comportement maternel.

2.1.2 Pharmacocinétique

Par voie orale, elle est inactivée par une trypsine. Sa demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de 5 à 10 minutes avec une élimination rénale rapide en raison de son métabolisme rapide. Elle se dégrade à l'aide d'une ocytocinase en une forme inactive dans plusieurs tissus : plasma, foie, rein, utérus, placenta.

2.1.3 Indications

Les principales indications de l'ocytocine sont :

- la dystocie dynamique (anomalies au niveau de la contraction de l'utérus et /ou de la dilatation du col rendant l'accouchement difficile).
- Le déclenchement d'un accouchement programmé pour des raisons médicales (une épreuve de travail)
- Rupture des membranes avec stagnation du travail
- Insuffisance des CU, en début ou en cours de travail
- Dystocie dynamique sur présentation de sommet
- Présentation de siège en phase d'expulsion
- Césarienne (en intramural) : obtention d'une bonne rétraction utérine
- Délivrance (pour l'accélérer et diminuer les pertes sanguines)
- Inertie ou atonie utérine
- Autres

Perfusion d'ocytocine pour une épreuve de travail :

En dehors de toute contre-indication, l'induction du travail par l'ocytocine doit respecter les règles suivantes :

1. administration uniquement par perfusion intraveineuse, à l'hôpital et sous contrôle médical et obstétrical.
2. Entamer une perfusion d'ocytocine (5 Unités/500 ml de sérum glucosé = 10mU/ml) en commençant par de faibles doses : **2 à 8 gouttes/min**).
3. la rupture des membranes sera faite dès que les CU deviennent régulières toutes les 3- 4 minutes avec un col ouvert et présentation appliquée.
4. Pendant cette période d'ajustement posologique, il est essentiel de surveiller étroitement le rythme cardiaque du fœtus, la tonicité de l'utérus au repos, la fréquence, la durée et la force des CU et la pression artérielle de la mère. Cette surveillance doit être plus stricte chez certaines patientes tarées (ex : ATCD d'ischémie myocardique, syndrome du QT long).
5. Arrêter la perfusion d'ocytocine en cas de souffrance fœtale.

2.1.4 Contre-indications

- Dystocies mécaniques maternelles et fœtales
- Utérus cicatriciel
- Fragilité ou distension excessive de l'utérus
- Hypertonie utérine ou souffrance fœtale quand l'accouchement n'est pas imminent
- Troubles cardiovasculaire et toxémie gravidique sévère
- Prédisposition à l'embolie amniotique (mort fœtale in utéro, hématome rétroplacentaire,...)
- Mauvaise présentation ou position du fœtus, ou placenta prævia
- Hypersensibilité à l'un des composants
- Autres

2.1.5 Effets indésirables

Généralement, l'ocytocine est bien tolérée.

Des nausées, des vomissements et des troubles du rythme cardiaque sont rares,

Plus rarement, un effet anti-diurétique associé à un apport hydrique peut entraîner une intoxication par l'eau transitoire avec céphalées et nausées surtout si la perfusion intraveineuse est rapide. Celle-ci peut aussi occasionner une hypotension immédiate transitoire avec flush et tachycardie réflexe.

-Une injection IV rapide d'ocytocine à de fortes doses (s'élevant à plusieurs UI) peut aussi conduire à l'allongement de l'intervalle QT.

Exceptionnellement : Possibilité de rash cutané, réaction anaphylactoïde, voire choc anaphylactique.

Le surdosage en oxytocine peut être responsable d'une hypertonie utérine avec risque de contracture continue évoluant vers une rupture utérine et une souffrance fœtale.

Le traitement d'un surdosage nécessite l'arrêt immédiat de la perfusion de Syntocinon* et la mise en place d'une oxygénothérapie chez la mère. En cas d'intoxication par l'eau, le traitement est symptomatique: restriction et correction des troubles électrolytiques.

2.2 La méthylergométrine (METHERGIN*)

C'est un dérivé de l'ergot de seigle et semi-synthétique de l'ergomètretrine. La méthylergomètretrine a une action intense sur utérus gravide ou non gravide.

2.2.1 Mécanisme d'action

Elle possède essentiellement une activité utérotonique puissante. Cette activité résulte de son effet agoniste et antagoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et alpha-adrénergiques qui s'accompagne d'une élévation de la concentration du calcium intracellulaire.

2.2.2 Effets pharmacodynamiques

- La méthylergomètretrine agit directement sur le muscle lisse de l'utérus et augmente la force et la fréquence des contractions utérines mais il augmente de plus le tonus de base de l'utérus. L'utérus gravide est plus sensible mais il agit aussi sur un utérus immature. Son effet contracturant du corps utérin est associé à un effet spasmogène du col de l'utérus.
- Elle possède une activité vasoconstrictrice artérielle modérée liée à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques et/ou alpha-adrénergiques mais cette vasoconstriction peut être source de complications. Cette propriété se manifeste à des doses supérieures aux doses utérotoniques et est exploitée pour la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé dans le but d'explorer une vasomotricité coronaire anormale.
- la méthylergomètretrine peut inhiber la lactation.

2.2.3 Pharmacocinétique :

Présentations galéniques : dragées, gouttes buvable et ampoule injectable (par voie IV et IM)
Après injection intra-musculaire, le maximum de l'action utérotonique est atteint dans 2 à 5 minutes et 5-10 min après administration orale. Cette action dure 4 à 6 heures.

Sa biodisponibilité orale est limitée et sa distribution tissulaire périphérique à partir du plasma est rapide (2-3 minutes). Le métabolisme est hépatique. La principale voie d'élimination est la voie biliaire. Sa demi-vie est de 0,5 à 2 heures. Elle est également excrétée dans le lait maternel en cas de traitement continu en post-partum où sa concentration est presque 30% de celle plasmatique.

2.2.4 Indications

En obstétrique

- Prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale
- Hémorragie de la délivrance et du post-partum
- Après césarienne, après avortement spontané ou interruption de grossesse
- Atonie de l'utérus, après expulsion du bébé
- En post-partum pour maintenir le globe utérin et réduire le saignement génital (sous forme de gouttes)

2.2.5 Effets indésirables

Les plus décrits sont les céphalée, nausées, vomissements, sensation vertigineuse, HTA et éruption cutanée.

Plus rarement douleur thoracique, spasme coronaire voire Infarctus du myocarde, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, convulsion, hallucination et confusion mentale qui peuvent se manifester lors d'un surdosage (ergotisme).

2.2.6 Contre-indications

- Hypersensibilité
- Etat infectieux sévère
- En association au sulprostone (prostaglandine E2)) et phénylpropanolamine, triptans
- En association aux inhibiteurs enzymatiques (ex : *clarithromycine*, à *érythromycine*, *télithromycine*, *itraconazole*, *kétoconazole*, *certaines antiviraux*....)
- Pendant la grossesse et au cours du travail
- En cas de pré éclampsie ou d'éclampsie
- Hypertension artérielle sévère
- Affections vasculaires oblitérantes y compris l'insuffisance coronaire

2.2.7 Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées (voir contre-indication) :

- Bromocriptine, cabergoline, pergolide : Risque de poussées hypertensives et/ou de vasoconstriction artérielle coronaire ou cérébrale.
- Anesthésiques généraux par inhalation : Diminution du pouvoir utérotonique de la méthylergomètre.
- Ocytocine et prostaglandines : Potentialisation possible du pouvoir utérotonique de la méthylergomètre.

2.2.8 Précautions d'emploi

- il faut assurer une surveillance de la pression artérielle
- Le produit doit être utilisé avec précaution en cas d'Insuffisance hépatique ou rénale, d'hypertension artérielle légère ou modérée ou en présence d'autres facteurs de risque vasculaire (tabagisme,...).
- Allaitement : la méthylergomètre est excrétée dans le lait et peut occasionner des effets indésirables chez le nouveau-né si le traitement est maintenu longtemps.

2.3 Les prostaglandines

Les prostaglandines de type E et F sont impliquées dans le processus de l'accouchement naturel en augmentant les contractions utérines et la maturation du col utérin. Elles potentialisent l'effet de l'ocytocine lors du travail. Leur production augmente progressivement pour atteindre un taux élevé en début de travail.

La **prostaglandine E2** (PG E2) (dinoprostone (Prepidil*)).
Analogues de PG (Misoprostol (Cytotec®), Géméprost (CERVAGEME®)).

2.3.1 Pharmacodynamie :

- 1- Les prostaglandines de synthèse ont une action plus prolongée que celles endogènes.

Elles augmentent la force et la fréquence des contractions utérines et engendrent une relaxation du col utérin qui facilite sa dilatation pour assurer l'accouchement. Cet effet est plus marqué sur un utérus grévise qu'immatrice.

- 2- la Dinoprostone (PGE2) a des effets sur les muscles lisses du tractus intestinal pouvant engendrer des vomissements et des diarrhées observées lors de son utilisation.
- 3- Des doses importantes de Dinoprostone peuvent entraîner aussi une baisse de la PA.

2.3.2 Indications

Les prostaglandines sont indiquées pour :

- 1- le déclenchement du travail à terme sur enfant vivant, par les prostaglandines naturelles lorsque la maturation du col utérin est insuffisante. Par voie vaginale ces substances ont une action ocytotique mais aussi une action de maturation du col (assouplissement du col). Elles sont appliquées localement à l'intérieur du vagin afin de réduire leurs effets indésirables.
- 2- l'interruption de grossesse, en association avec l'antiprogestérone (mifépristone).
On utilise les analogues de PG : (géméprost (CERVAGEME®) pour les IVG.
- 3- l'hémorragie de la délivrance où l'hypertonie utérine provoquée par les prostaglandines de synthèse permet l'hémostase (Le sulprostone (Nalador*)) –perfusion IV).

2.3.3 Effets indésirables

- Vomissements, diarrhées, fatigue, flush, tremblements, faiblesse musculaire,
- Hyperstimulation avec ou sans souffrance fœtale,
- Douleurs abdominales, vulvites, inflammation pelvienne, rupture prématurée des membranes
- Rupture utérine, arythmies, douleurs thoraciques, baisse de la PA
- Rétention urinaire
- Autres

2.3.4 Contre-indications

- Hypersensibilité
- Quand des contractions durables ne sont pas souhaitées
- Malformations utérines, rupture des membranes, placenta praevia
- Processus inflammatoire pelvien
- Maladie Cardiovasculaire, rénale ou hépatique
- Antécédent de césarienne représente (risque de rupture utérine)

3. Tocolytiques:

Ils sont capables de diminuer la fréquence et l'intensité des contractions utérines.

On distingue les médicaments suivants :

- la progestérone

- les β_2 stimulants
- les anti-calciques
- les antagonistes de l'ocytocine
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Le mécanisme d'action des principaux tocolytiques sont illustrés sur la figure suivante :

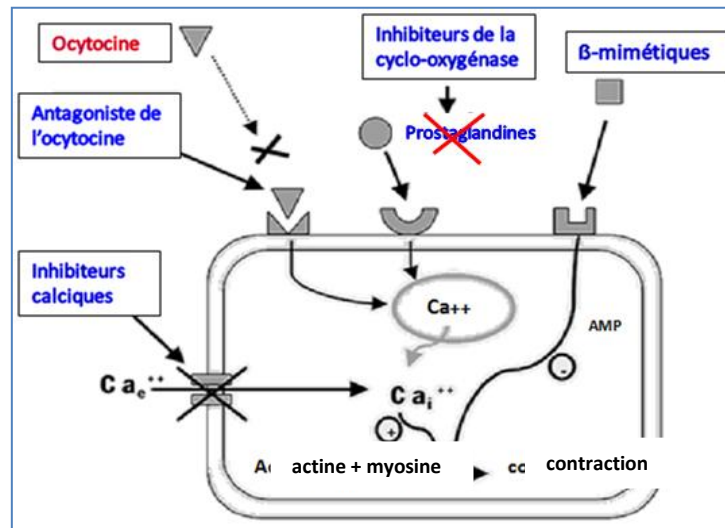


Figure : Mode d'action des principaux tocolytiques :

L'augmentation du Calcium intra-cellulaire est le facteur déclenchant de la contraction.

Les inhibiteurs des canaux calciques empêchent l'entrée du calcium extra-cellulaire à l'intérieur de la cellule. **Les antagonistes de l'ocytocine** bloquent la fixation de l'ocytocine à ses récepteurs membranaires (qui provoquent la libération du Calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique). **Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (AINS)** empêchent la production des prostaglandines. **Les β -mimétiques**, en se fixant à leur récepteur membranaire, provoquent la libération d'un second messager intra-cellulaire, l'AMP cyclique, qui empêche l'interaction actine-myosine.

3.1 La progestérone

La progestérone est une hormone naturelle sécrétée en début de la grossesse par le corps jaune puis par le placenta. La progestérone a un rôle dans le maintien de la gestation.

La progestérone naturelle constitue un traitement substitutif. Elle est indiquée dans :

- La menace d'avortement
- La prévention d'avortement pendant les 12 premières semaines de grossesse chez les femmes avec insuffisance lutéale.
- la prévention de la menace d'accouchement prématuré chez la femme ayant des antécédents d'accouchement prématuré (AP) ou de fausse couche tardive.
- Au cours d'un traitement d'assistance médicale à la procréation des femmes adultes infertiles pour soutenir la phase lutéale.

3.1.1 Pharmacocinétique :

Après administration orale, la progestérone est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La Cmax est atteinte après environ 2 heures. La pharmacocinétique de la progestérone présente une forte variabilité interindividuelle.

Après application vaginale (sous forme d'ovules, capsule molle ou de gel,...), la progestérone est rapidement absorbée par la muqueuse vaginale. La progestérone vaginale a l'avantage de permettre des concentrations dans l'utérus supérieures à celles plasmatiques. Elle est envisagée dans la prévention de l'accouchement prématuré.

Lorsque la voie vaginale n'est pas tolérée, la voie injectable peut être utilisée au cours d'un traitement d'assistance médicale à la procréation des femmes adultes infertiles pour soutenir la phase lutéale.

Dans le sang, la progestérone se lie à 80% à l'albumine. La progestérone passe en petite quantité dans le lait maternel. Elle est principalement métabolisée dans le foie. La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

Médicaments à base de progestérone naturelle:

Utrogestan* (capsule molle de 100 mg et 200mg - voie orale et vaginale)

Progestérone Mylan* (capsule molle de 100 mg - voie orale et vaginale)

Estima*(capsule molle de 200mg - voie orale et vaginale)

Progestan* (capsule molle 200mg - voie orale et vaginale)

Prolutex* (injectable voie S/C de 25mg)

3.2 Les bêta₂ stimulants

L'utérus gravide présente, par rapport à celui immature, une augmentation du nombre de récepteurs β_2 -adrénergiques. Cependant, au cours des dernières semaines de gestation (39-40 semaines), la densité de ces récepteurs sites diminue dans le myomètre. Cette diminution pourrait expliquer la préparation de l'utérus à l'hypercontractilité pour l'accouchement.

Médicaments β_2 -stimulants

Salbutamol (Ventoline*, Salbumol*, Albutol*)

Terbutaline (Bricanyl*)

Pharmacodynamie

Les β -mimétiques stimulent les récepteurs β_2 adrénergiques utérins. Cette stimulation aboutit à la production d'un second messenger intra-cellulaire, l'AMP cyclique qui empêche l'interaction de la myosine avec l'actine, ce qui engendre le relâchement de la fibre musculaire lisse utérine (voir figure ci-dessus). Les effets ne sont pas strictement sélectifs des récepteurs β_2 adrénergiques, ce qui explique les effets indésirables multiples de ces produits, liés en grande partie à la stimulation des récepteurs β_1 adrénergiques. En effet, des

précautions sont nécessaires afin d'éviter les accidents rares mais particulièrement graves, surtout de type cardiovasculaire.

Indications :

- le traitement de la menace d'accouchement prématuré sans complication (arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines de grossesse)
- Prévention des CU en cas d'intervention chirurgicale
- inhibition des CU en cas de souffrance fœtale

Effets indésirables

Relatifs à l'hyperstimulation adrénergique

- Tachycardie, palpitation, hypotension artérielle.
- troubles vasomoteurs
- Angine de poitrine
- Tremblement des extrémités
- légère tachycardie fœtale
- etc,...

3.3 Anti-calciques

Les molécules les plus étudiées en obstétrique, nifédipine (Adalate®) et nicardipine (Loxen®). Ce sont des inhibiteurs de canaux calciques voltage-dépendants de type L appartenant à la famille des dihydropyridines. Ils empêchent l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et, donc, l'entrée du calcium dans la cellule musculaire lisse, responsable d'une action relaxante sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, de l'utérus et de la vessie, mais pratiquement sans effet sur la conduction atrioventriculaire.

L'effet vasodilatateur de ces médicaments surtout artériel se manifeste surtout chez les patientes hypertendues. Chez les sujets normotendus à volémie normale, ces substances ne modifient pas la pression artérielle de façon significative. L'administration même de fortes doses d'inhibiteurs calciques à visée tocolytique est donc possible sans induire d'hypotension artérielle.

En obstétrique, les dihydropyridines ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses de l'utérus. Elles diminuent le tonus de base, ainsi que la fréquence et l'amplitude des contractions. Cet effet myorelaxant est également retrouvé lorsque les contractions ont été provoquées par l'ocytocine ou les prostaglandines.

L'efficacité tocolytique de la nifédipine en clinique humaine a été au moins équivalente à celle des β -mimétiques. La tolérance des inhibiteurs calciques est en revanche bien supérieure ce qui engendre moins d'interruption du traitement.

- Une céphalée fréquente constitue leur principal effet indésirable au début de traitement.
- Des « flush » sont été aussi observés, surtout au début de traitement, avec la nifédipine.
- Des veinites sont parfois observées après quelques jours d'une perfusion intraveineuse avec la nicardipine nécessitant le changement du site de perfusion voire même l'arrêt du traitement.

- Les hypotensions artérielles sont exceptionnelles chez la femme enceinte non hypertendue.

Indication

Compte tenu de :

- Leur efficacité documentée,
- la rareté et/ou la bénignité de leurs effets indésirables
- et l'effet apparemment favorable sur l'état néonatal,

ils constituent pour cela des arguments pour les préférer par rapport aux β -mimétiques lors du traitement d'attaque de la menace d'accouchement prématuré.

3.4 Antagonistes de l'ocytocine

(Atosiban (Tractocile* - peptide - voie injectable)

Ce médicament s'oppose aux effets de l'ocytocine endogène. C'est un antagoniste polypeptidique compétitif de l'ocytocine. Il inhibe les récepteurs de l'ocytocine en diminuant la concentration intracellulaire du calcium induite par la stimulation de l'ocytocine. Il empêche donc les contractions utérines provoquées par l'ocytocine. Il est indiqué dans la menace d'accouchement prématuré

Il a une efficacité similaire à celle des β -mimétiques dans la prolongation de la grossesse de 48 heures.

Les effets indésirables de l'atosiban sont beaucoup moins fréquents qu'avec les β -mimétiques :

- On cite, surtout les effets cardio-vasculaires, tachycardie, palpitations, dyspnée et tremblements ce qui engendre moins d'interruption du traitement.
- De plus, l'atosiban n'avait pas non plus d'effets indésirables foetaux, notamment sur le rythme cardiaque foetal de base comparé aux β -mimétiques.

Ce médicament est validé par une AMM pour la tocolyse. Il pourrait constituer un traitement de choix, notamment chez les patientes à risque de complications cardio-vasculaires (grossesses multiples, cardiopathies...). Mais son prix relativement élevé pourrait limiter son utilisation.

3.5 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (COX), ce qui réduit la production de prostaglandines. Le plus utilisé comme tocolytique est l'indométacine qui inhibe de manière non spécifique la COX-1, constitutive, et la COX-2, inducible.

L'efficacité de l'indométacine paraît supérieure à celle des β -mimétiques, avec moins d'accouchements dans les 10 jours suivant le début du traitement et moins d'accouchements prématurés.

La limitation de l'utilisation des AINS voire leur interruption vient de leurs effets secondaires, surtout fœtaux et néonataux : fermeture prématurée du canal artériel, oligurie fœtale pouvant conduire à un oligo-anamnios, insuffisance rénale néonatale, parfois persistante.

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2 ont été essayés mais des cas d'effets indésirables fœtaux ont été rapportés avec ces médicaments.

4. Conclusion :

- Aucun tocolytique n'est associé à une diminution de la mortalité et de la morbidité néonatales par rapport au placebo.
- **Les bêtamimétiques** réduisent les accouchements à 48 heures et sept jours, mais du fait de leurs effets indésirables maternels parfois très graves (œdème aigu du poumon (OAP), infarctus, décès), **ils ne sont plus recommandés** dans la tocolyse.
- **L'atosiban**, antagoniste de l'ocytocine, et les inhibiteurs calciques (**nifédipine**), ont une efficacité équivalente pour prolonger la grossesse au-delà de 48 heures et de plus de sept jours.
 - a. Ils peuvent être donnés à visée tocolytique en première intention, y compris pour les grossesses multiples compte tenu de leur efficacité (prolongation de la grossesse) et de leur bonne tolérance maternelle et fœtale,
 - b. La nifédipine a l'avantage d'une administration per os et d'un coût peu élevé.
 - c. En cas d'échec du tocolytique de première intention, il est possible de changer de médicaments tocolytiques, sans les associer.
 - d. Un traitement d'entretien, au-delà des 48 premières heures est inutile, voire dangereux.

MEDICAMENTS ET GROSSESSE

Objectifs éducationnels :

1. Evaluer le risque malformatif et foetotoxique de la prise médicamenteuse chez la femme enceinte
2. Reconnaître les principales familles médicamenteuses utilisées sans risque chez la femme enceinte

1. Introduction :

Les femmes et les enfants sont systématiquement écartés des essais cliniques. Il est éthiquement inadmissible d'exposer le fœtus aux risques liés à l'absorption d'une substance dont les conséquences sont incertaines, si l'état de la mère ne l'impose pas. De même, les constatations chez l'animal concernant la cinétique et le risque tératogène de certaines molécules ne peuvent être appliquées sans risque à l'espèce humaine.

2. Particularité physiologique et cinétique :

La Femme enceinte et le fœtus ont une Solidarité physiologique et métabolique. En effet, le placenta n'est pas une barrière totale. De même il existe des modifications de la pharmacocinétique chez la femme enceinte.

2.1. Modifications pharmacocinétiques :

a-Influence sur la résorption :

Au cours de la grossesse :

- Le temps de remplissage gastrique est augmenté
- L'activité sécrétoire est réduite surtout pendant les deux premiers trimestres

Ces modifications concourent à élever le pH gastrique, influençant ainsi l'ionisation des molécules acides et bases faibles. Cela permet de modifier la vitesse d'absorption de certains médicaments.

b-Influence sur la distribution :

Dès le premier trimestre : Le débit sanguin est augmenté avec un débit cardiaque augmenté de 50%, le débit rénal varie dans les mêmes proportions (augmentation de la filtration glomérulaire), mais le débit hépatique n'est pas modifié.

A partir de la 30ème semaine d'aménorrhée :

- Le volume plasmatique est augmenté d'environ 50%
- Il existe une hypo albuminémie de dilution

Conséquences : Il y aura une diminution de la concentration plasmatique des médicaments par dilution et augmentation de leur fraction libre.

Il existe un passage des médicaments et de certains de leurs métabolites, vers le placenta et le fœtus qui est fonction de nombreux paramètres (liposolubilité, pKa, taille du principe actif,...)

c-Influence sur la biotransformation :

Au cours de la grossesse, l'activité métabolique peut augmenter sous l'effet des œstrogènes.

d-Influence sur l'élimination :

En fin de grossesse, le débit sanguin rénal est augmenté de 50%. Il existe donc une augmentation de la filtration glomérulaire (donc augmentation de la clairance de la créatinine). Ainsi, l'excrétion de certains médicaments peut être accélérée.

2.2. Modifications pharmacodynamiques

La grossesse n'apparaît pas comme un facteur de variabilité pharmacodynamique direct chez la femme.

3. Risque médicamenteux :

Il est primordial de tenir compte du risque tératogène et du risque pour le nouveau né.

3.1. Distinction des niveaux de risque :

✓

Le risque naturel de malformation est proche de 2% et incite à interpréter avec prudence les premières observations de malformations rapportées avec un médicament elles peuvent être dues au hasard.

✓

Le risque lié à la pathologie de la patiente et son fœtus : fièvre, infection, asthme, diabète, épilepsie...L'absence de traitement efficace peut, dans ce cas, s'avérer dangereuse pour la mère et le fœtus. Il faut veiller à ne pas "sous-traiter" la patiente

✓

Le risque lié au médicament : la prise du plus grand tératogène connu dans l'espèce humaine, la thalidomide, a été associée à un risque variant entre 20 et 50% de malformation. Le valproate de sodium multiplie par un facteur voisin de 10 à 30 le risque naturel d'anomalie de fermeture du tube neural qui est de 0.1%. Ce risque atteint donc une valeur variant de 1 à 3%. Une mauvaise

appréciation des risques pourrait conduire à des interruptions de grossesse injustifiées.

3.2. Période d'exposition et période de risque :

- ✓ Il faut tenir compte de la période d'exposition au médicament qui correspond non seulement à la période de consommation mais aussi au temps nécessaire pour éliminer le médicament. Habituellement on considère qu'il est nécessaire d'attendre 5 demi-vies du médicament concerné pour permettre l'élimination de 99% de la dose présente dans l'organisme.
- ✓ En fonction de la demi-vie du produit et de l'existence de métabolite, la période d'exposition peut s'avérer relativement longue et se poursuivre pendant la période d'organogénèse même si la prise de médicament a été stoppée dès la découverte de la grossesse. Pour certains médicaments tératogènes, cet élément a conduit à préconiser une contraception efficace pendant la période de prise mais aussi après l'arrêt du traitement; C'est le cas pour les rétinoïdes comme l'isotrétinoïne, médicament de l'acné, pour lequel une contraception est nécessaire pendant toute la durée du traitement mais aussi pendant le mois qui suit la dernière prise et l'acitrétine (Soriatane®), indiqué dans le psoriasis, qui nécessite une contraception pendant les 3 ans qui suivent son arrêt.

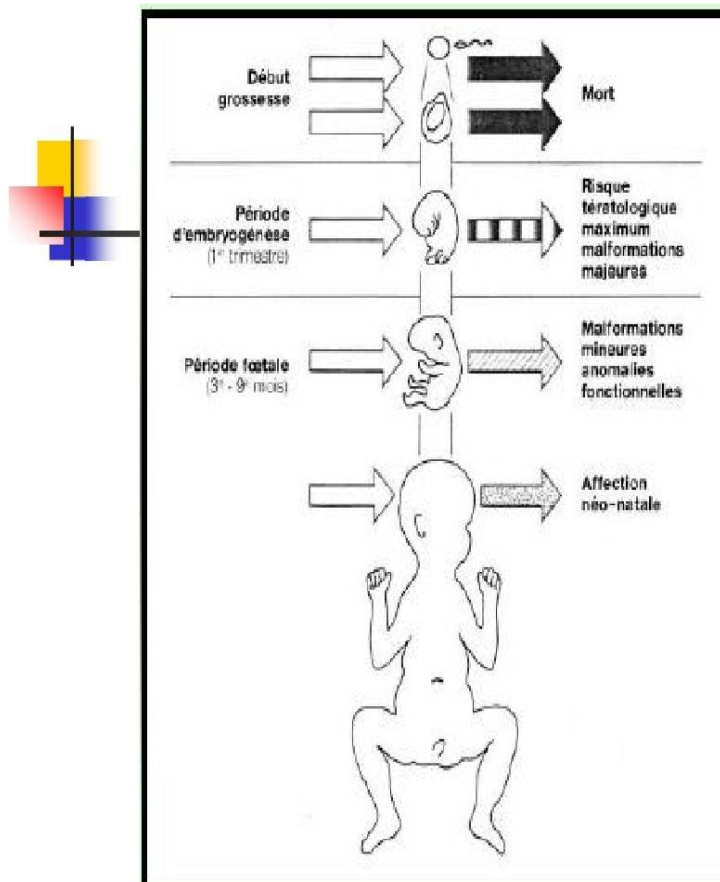
3.3. Risque variable en fonction de la période de la grossesse :

On distingue généralement 4 grandes périodes lors d'une exposition à un médicament chez une femme enceinte :

- Du jour de la fécondation au 12^{ème} jour de grossesse, un médicament s'il est toxique pour l'embryon provoque une fausse-couche spontanée, c'est **la loi dite du « tout ou rien »**.
- Du 13^{ème} jour jusqu'au 58^{ème} jour de grossesse, correspondant à la période embryonnaire ou **période d'organogénèse**, le risque tératogène est maximal. Par exemple, l'exposition à la thalidomide pendant cette période entraîne un risque élevé d'anomalie du développement des membres (amélie, phocomélie). Certains médicaments sont contre-indiqués pendant cette période car leur effet tératogène a été prouvé ; il s'agit notamment : de la thalidomide, des rétinoïdes, des anti-mitotiques, de la warfarine et autres AVK, de la tétracycline, du lithium (liste non exhaustive). Dans certains cas de pathologie maternelle sévère la grossesse peut être poursuivie en prenant le médicament tératogène grâce à un dépistage des malformations macroscopiques ; par exemple sous lithium - qui entraîne un risque de survenue de malformation cardiaque - le fœtus est surveillé par échocardiographie cardiaque.. Les médicaments reconnus comme ayant un risque tératogène maximum (rétinoïdes, thalidomide, anti-mitotiques) sont contre indiqués chez la femme enceinte mais aussi chez toute femme en âge de procréer n'ayant pas de méthode contraceptive fiable.

Ainsi une contraception est obligatoire pour la prescription de rétinoïdes chez une femme en âge de procréer.

- Jusqu'au mois précédant l'accouchement correspondant à la période foetale ou période de maturation et de croissance des organes en place, on parle de risque de foetotoxicité. Un risque de malformation persiste (exemple, il existe un risque de malformation de l'oreille interne lors de la prise d'aminosides). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2 ou 'sartans') sont contre-indiqués pendant les deux derniers trimestres en raison du risque d'insuffisance rénale fœtale, voire de mort fœtale, par hypoplasie rénale. A partir de 24 semaines d'aménorrhée, la prise d'AINS est contre-indiquée en raison du risque d'hypertension pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel), d'insuffisance rénale pour le fœtus.
- En fin de grossesse, la prise de médicaments expose le nouveau-né (période périnatale) à des effets indésirables particuliers (risque d'imprégnation puis de sevrage néonatal). Par exemple: dépression respiratoire à la naissance puis syndrome de sevrage après la prise de morphiniques, accident hypoglycémique après traitement maternel par β -bloquant, hypotonie musculaire après benzodiazépines et risque de syndrome de sevrage néonatal s'il y a eu une exposition prolongée, troubles extrapyramidaux après exposition aux neuroleptiques, hypothyroïdie après antithyroïdiens de synthèse,.....



4. Risques fœtaux et classes médicamenteuses :

Liste rouge : Médicaments certainement dangereux pour le fœtus humain

Liste orange : Médicaments toxiques dans différentes espèces animales

Liste verte : Médicaments pouvant être pris par la femme enceinte

4.1. Liste rouge :

- ✓ **Hormones mâles et progestatifs de synthèse** / Masculinisation du fœtus F
- ✓ **Antitumoraux et cytotoxiques (cyclophosphamide, Busulphan)** / Malformations SNC, squelette...
- ✓ **Diéthylstilbœstrol** / Adénocarcinome du vagin
- ✓ **Antagonistes de l'acide folique (Méthotrexate)** / Malformations (SNC, Squelette), Retard de croissance
- ✓ **Thalidomide** / Malformations des membres
- ✓ **Tétracyclines** / hypoplasie dentaire
- ✓ **Iode** / Dysfonctionnement thyroïdien
- ✓ **Sulfamides** / Ictère nucléaire du nouveau-né

4.2. Liste orange

- ✓ **Diphénylhydantoïne** / Fissure palatine, Malformations cardiaques
- Sulfamides hypoglycémisants** / Malformations de l'œil et du SNC
- Antimalariques** / Malformations du SNC
- Anticoagulants oraux** / Hypoplasie des os propres du nez, Hémorragies
- Triméthoprime** / Malformations diverses
- Antithyroïdiens de synthèse** / Dysfonctionnement thyroïdien
- Aminosides** / Atteinte cochléovestibulaire
- Bêtabloquants** / Retard de croissance, bradycardie

4.3. Liste verte

- Antalgiques (Paracétamol)**
- Antémétiques (Primpéran, Vogalène)**
- Antibiotiques (Bêtalactamines, Macrolides)**
- Antiépileptiques (Barbituriques)**
- Antidiabétiques (Insuline)**
- Anticoagulants (Héparine)**
- Antihypertenseurs (Alpha méthyl dopa)**
- Psychotropes (Largactil, Imipramine)**
- Vaccins : Antidiphtérique, Antitétanique, Antigrippal, Antihépatite B**

5. Conclusion :

Lorsqu'il se pose la question d'un traitement médicamenteux chez la femme enceinte, on peut apprécier le risque tératogène d'un médicament en se renseignant auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et au Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT : www.lecrat.org) . Il faut toujours choisir les médicaments bien connus avec un certain recul.

Evaluation :

1. Les Médicaments contre-indiqués pendant la grossesse sont :
 - a. L'insuline
 - b. Les sulfamides hypoglycémiants
 - c. L'héparine
 - d. Les anti-vitamines K
 - e. Les bêtalactamines

2. Les Médicaments qui peuvent être utilisés sans risque pendant la grossesse sont :
 - a. les antiacneiques rétinoïdes
 - b. l'insuline
 - c. les macrolides
 - d. l'héparine
 - e. les antidiabétiques oraux

Médicaments et allaitement

Objectifs éducationnels :

1. Evaluer le risque toxique de la prise médicamenteuse chez la femme allaitante
2. Reconnaître les principales familles médicamenteuses utilisées sans risque chez la femme allaitante

1. Introduction

Après l'**accouchement**, le risque lié à l'exposition à un médicament via l'**allaitement** persiste, et peut susciter de vives inquiétudes chez la mère. En fait, le lait maternel est une voie d'élimination de certains médicaments. Néanmoins, il faut encourager l'allaitement maternel.

2. Quels sont les risques ?

Les risques de la prise médicamenteuse en situation d'allaitement sont multiples. Ils peuvent concerner directement l'enfant, mais également la lactation en elle-même.

2.1. Influence sur la production du lait

Les médicaments peuvent modifier la sécrétion lactée. Celle-ci peut être modifiée de deux manières :

- ✓ Par réduction de la production et/ou de l'éjection du lait, avec l'exemple de certains anti-inflammatoires
- ✓ Par augmentation de la production de lait, avec l'exemple de certains antiémétiques (anti-vomitifs).

2.2. Risque d'effet indésirable chez le nourrisson

En parallèle, la prise médicamenteuse pendant l'allaitement est potentiellement dangereuse pour l'enfant lui-même. Certains médicaments sont capables de passer dans le lait maternel, et ainsi d'être ingérés par l'enfant.

Même si la quantité de médicament passant dans le lait reste la plupart du temps très faible, il est essentiel de bien faire le point avec un médecin ou un pharmacien avant toute prise médicamenteuse, en gardant en tête l'importance du cas par cas.

3. Quelques conseils pour un allaitement sans risque :

- ✓ Réduire le nombre de médicaments : l'objectif n'est pas d'arrêter les traitements en cours, mais de limiter au maximum l'**automédication**. Il est nécessaire de proscrire les médicaments non indispensables
- ✓ De la même manière, il est essentiel d'éviter au maximum les **associations médicamenteuses**. Ceux-ci peuvent entrer en « compétition » dans l'organisme, être éliminés moins rapidement et ainsi le risque d'ingestion par le bébé est plus élevé.
- ✓ Privilégier les médicaments à usage local : chaque fois qu'il est possible, il est préférable d'utiliser des médicaments administrés par voie locale : cutanée, nasale, bronchique... Les concentrations dans le sang de ces types de médicaments seront beaucoup moins élevées que pour ceux administrés par voie orale et donc ils auront moins de chances de se retrouver dans le lait maternel.
- ✓ Attention cependant aux crèmes ou autres gels à appliquer sur le sein. Si l'enfant tète par la suite il absorbera directement le produit !
- ✓ Tenir compte d'une éventuelle susceptibilité du nouveau-né au médicament. Il est nécessaire d'être d'autant plus vigilant chez les mères allaitant des enfants prématurés, ou ayant une anomalie génétique (déficit en G6PD) ou un déficit en vitamine K ou prenant des médicaments pouvant interagir avec le médicament pris par la mère.
- ✓ Pour un médicament à prise unique quotidienne : en fonction de ses caractéristiques, il y aura des horaires de prise adéquats pour jongler avec le moment de la tétée. Ainsi, il est possible de continuer de prendre certains médicaments, du moment que le pic sérique (c'est-à-dire l'instant où la concentration en médicament est la plus élevée) est maintenu à distance de la tétée.
- ✓ Surveiller l'enfant : si la plupart des médicaments sont sans risque pour l'enfant, il est tout de même conseillé de surveiller son état général. La mère se doit d'être vigilante devant l'apparition d'éventuels **effets indésirables** : ictère (peau jaune), diarrhée, constipation, refus d'alimentation, somnolence...

4. Quelques médicaments de choix chez la mère allaitante

Classe pharmacologique	Médicament
Antalgiques/AINS	Paracétamol
	Ibuprofène
Anticoagulants	Héparine
Endocrinologie	Insuline
	Lévothyroxine
Anti-infectieux	Amoxicilline
	Amoxicilline+acide clavulanique
Corticoides	Prednisone
	prednisolone
Laxatifs	mucilages
Antidiarrhéiques	Argile
	charbon
Antihypertenseur	alphaméthyl dopa

5. Conclusion :

Pour conclure, peu importe la substance, il est essentiel pour les femmes allaitantes de parler à leur médecin ou pharmacien avant toute prise ou arrêt de médicament, en gardant en tête que les risques sont souvent minimes et que des alternatives à l'allaitement existent.

Evaluation :

1. Les Médicaments qui peuvent être prescrits sans risque chez la femme qui allaite sont :
 - a. le phénobarbital
 - b. les benzodiazépines
 - c. les bétalactamines
 - d. la Levothyroxine
 - e. le paracétamol
2. Les Médicaments qui peuvent être utilisés sans risque chez la femme qui allaite sont :
 - a. Dopa
 - b. Les macrolides
 - c. les bêtabloquants
 - d. l'amoxicilline
 - e. les anti-inflammatoires non stéroïdiens