

Chapitre 5 : Pharmacologie des traitements de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

I- Introduction : rappels sur l'asthme et la BPCO

a. Physiologie des voies respiratoires

On distingue les **zones de conduction** (fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches et bronchioles terminales) dont le rôle est de filtrer, d'humidifier et de réchauffer l'air mais ne participe pas à l'hématose (échange gazeux air-sang) (= **Espace mort anatomique**) et la **zone respiratoire** (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles pulmonaires) dont le rôle est d'abriter les échanges gazeux entre le sang et l'air alvéolaire (= **hématose**).

b. L'asthme

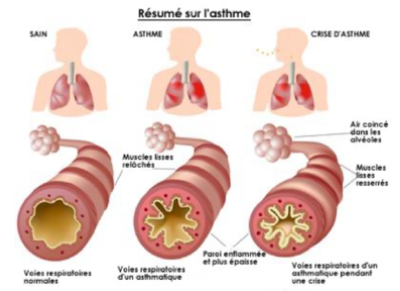
L'asthme (réaction inflammatoire de type 2) est un syndrome obstructif qui se caractérise par :

- Une **hyperréactivité bronchique à des stimuli** (allergènes, tabac, pollution...)
- Une **inflammation bronchique** (infiltration de cellules inflammatoires dans la paroi bronchique)
- **Remodelage bronchique** (processus de réparation de l'inflammation)

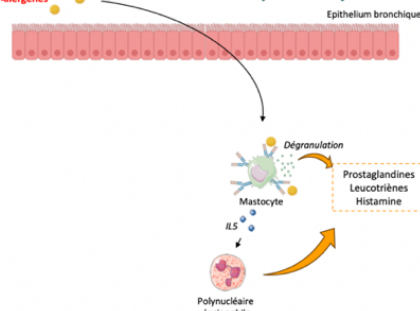
Cette obstruction est réversible, et cela concerne 6 à 8% des patients en France.

Le débitmètre de pointe permet d'évaluer ses capacités respiratoires, : permet de repérer le début de crise puis suivre l'effet du traitement.

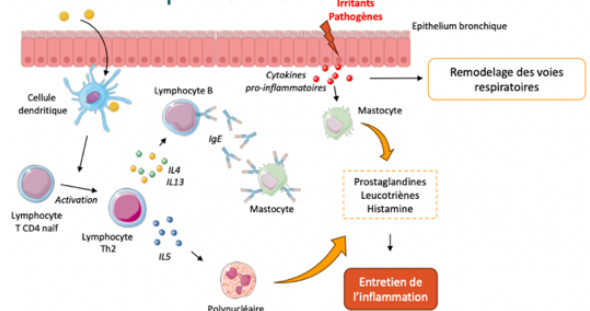
Ainsi, une personne saine a donc des bronches bien ouvertes. Un asthmatique, à cause de cette inflammation bronchique, les bronches s'abaissent dû aux stimulations.



2. L'asthme: phase précoce



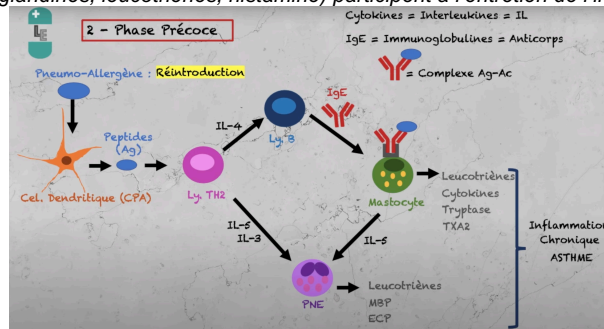
2. L'asthme: phase tardive



Lorsque les allergènes sont au contact de l'épithélium bronchique, les DC présentent ces allergènes aux LT CD4 naifs qui activent les LTH2. Ces derniers sécrètent principalement IL13 provoquant l'activation des LB qui sécrètent des IgE spécifiques de l'allergène. Ils peuvent provoquer la dégranulation des mastocytes permettant la libération de médiateurs de l'inflammation : prostaglandines, leucotriènes, histamine = vasoD / œdème = rétrécissement des bronches + BronchoC + sécrétion mucus = syndrome obstructif = ASTHME.

Les LTH2 peuvent aussi sécréter des IL5 se qui activent les polynucléaires éosinophiles qui font la même chose. 3^{ème} voie indépendante des allergènes : sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les C épithéliales bronchiques lorsqu'elles sont agressées par des polluants, irritants, pathogènes. Activation mastocytes puis re même chose. Ces cytokines qui aussi agir sur l'épithélium bronchique pour faire un remodelage des voies respiratoires.

Les médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, histamine) participent à l'entretien de l'inflammation.



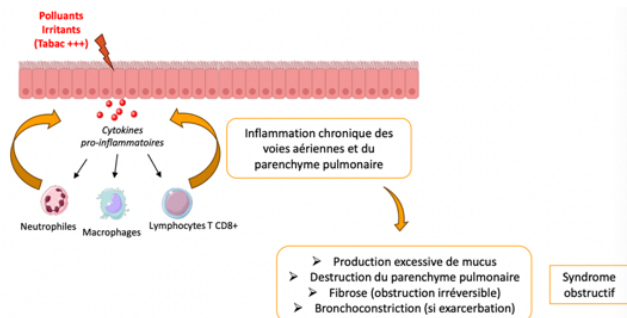
c. La bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO)

D'autres syndromes obstructifs :

- **Bronchite chronique** : inflammation chronique des bronches
- **Emphysème** : distension permanente des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales avec destruction des parois alvéolaires :
 - Perte d'élasticité des alvéoles : l'air est emprisonné et n'est plus expulsé entraînant l'abaissement permanent du diaphragme
 - Principalement chez les fumeurs, mineurs (ceux qui travaillent dans les mines), déficit congénital en alpha-1antitrypsine,...
- **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** : bronchite chronique et emphysème dû surtout au tabac

Cette BPCO est classée (grades GOLD) selon son Tiffeneau (qui doit être de 80%) et du VEMS. Si **VEMS/CVF est inférieur à 70% et le VEMS diminue** :

- Stade 1 (léger) : VEMS $\geq$ 80% de la valeur prédite
- Stade 2 (modéré) : $50\% \leq$ VEMS < 80% valeur prédite
- Stade 3 (sévère) : $30\% \leq$ VEMS < 50M valeur prédite
- Stade 4 (très sévère) : VEMS < 30% valeur prédite



L'agression débute via des polluants irritants (surtout le tabac) qui provoquent la sécrétion de cytokines pro-inf par les C épithéliales bronchiques qui activent des C inf et qui à leur tour activent des cytokines qui entretiennent l'infl = cercle vicieux.

	Asthme	BPCO
Conséquences cliniques	- Episodes de bronchoconstriction aiguë, généralement réversible. - Symptômes de la crise : dyspnée, sifflements, oppression thoracique, toux. - Plus fréquemment diagnostiqué chez les jeunes adultes	- Obstruction chronique progressive et généralement irréversible des voies respiratoires. - Remodelage des voies respiratoires, perte d'élasticité et destruction des alvéoles. - Symptômes : dyspnée chronique, emphysème, toux productive, infections respiratoires fréquentes. - Surtout observé chez les fumeurs de longue date et les sujets âgés.
Objectifs du traitement	- Contrôler l'inflammation - Réduire la fréquence et la gravité des crises - Améliorer la qualité de vie	- Réduire les symptômes et la fréquence des exacerbations - Ralentir la progression de la maladie - Améliorer la tolérance à l'effort
Stratégies thérapeutiques	- Traitement de la crise = phase précoce = symptomatique → Bronchodilatation (asthme et BPCO) - ± traitement étiologique = chronique = phase tardive → Empêcher l'inflammation (asthme >> BPCO) <pre> graph LR A[Déclenchement de la réaction inflammatoire] --> B[Médiateurs de l'inflammation] B --> C[Bronchoconstriction] A --- D[Corticostéroïdes] B --- E[Anticorps monoclonaux] B --- F[Anti-leucotriènes] C --- G[Agonistes β2-adrénergiques] C --- H[Bases xanthiques] C --- I[Antagonistes muscariniques] D --- J[Médicaments luttant contre l'inflammation] E --- J F --- J G --- K[Médicaments luttant contre la bronchoconstriction] H --- K I --- K </pre>	

II- Les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO

a. Les bronchodilatateurs

C'est un traitement symptomatique qui vise à élargir les voies respiratoires (bronchodilatation) en relaxant les muscles lisses bronchiques. Ces médicaments sont pris par voie inhalée entraînant une action locale (sauf la théophylline). Dans les alvéoles, on retrouve des systèmes de régulations qui sont dépendants de la teneur en CO₂ avec une modification du diamètre des bronchioles. Si la pression partielle en CO₂ alvéolaire augmente, des systèmes facilitent la dilation des bronchioles pour permettre une augmentation de l'élimination du CO₂. Si la pression partielle en CO₂ alvéolaire est faible, cela conduit à une bronchoconstriction. L'effet sympathique agit sur des récepteurs β₂ créant une bronchodilatation. Quand on veut soigner l'asthme, on utilise des agonistes des récepteurs β₂ adrénergiques (salbutamol...). L'effet parasympathique agit sur des récepteurs M₃ entraînant une bronchoconstriction.

Les agonistes β₂ adrénergiques : principalement en stimulant les Rc du système sympathique

Rc β₂ → Activation protéine G_s → Activation AC → ↑ AMPc → Activation PKA → Phospho et activation MLCP → Déphospho MLC → Relaxation

Ex : Le salbutamol agit sur ces Rc β₂ → relaxation du muscle lisse bronchique → bronchodilatation

Agoniste β ₂ de court délais d'action	Agoniste β ₂ de longue durée d'action
Salbutamol (Ventoline®), Fénotérol (Bronchodual® en assoc), Terbutaline (Bricanyl®)	Salmétérol (Serevent®), Formotérol (Foradil®), Indacatérol (Onbrez®), Olodatérol (Striverdi®)
Effet rapide (5 min) mais de courte durée (4 à 6h)	Effet retardé (15 min) mais prolongé (12 à 24h)
Traitement de la crise d'asthme (1 ^{ère} intention). Prévention de l'asthme d'effort. Asthme aigu grave. Exacerbation de BPCO sévère	Traitement de fond en monothérapie (BPCO et asthme) ou en association à un glucocorticoïde (asthme)

Utilisation la plupart du temps par inhalation (mauvaise tolérance en systémique)

- Bambutérol (Oxeol®) : seul BALA par voie orale (en cas d'impossibilité de la voie inhalée)
- Salbutamol et terbutaline injectables si crise sévère avec inhalation impossible

Effets indésirables locaux (irritation de la gorge, toux)

Effets indésirables liés à la stimulation des β₂ systémique (même si inhalés)

- Phénomène de tolérance
- Sécrétion d'insuline → hypoglycémie et hypokaliémie
- Vasodilatation périphérique → tachycardie réflexe (+ stimulation croisée de β₁ à doses fortes ou répétées)
 - précaution d'emploi si antécédents cardiovasculaires
 - CI de voie orale ou systémique si infarctus du myocarde aigu, angor instable ou insuffisance coronarienne sévère

Autres EI : tremblements (fréquents)

Les antagonistes muscariniques : principalement en bloquant les Rc du système parasympathique

Ce sont des Rc métabotropiques (RCPG) : une seule protéine à 7 domaines transmembranaires, couplée à une protéine G. La réponse est lente, excitatrice ou inhibitrice. On trouve 5 sous-types : M₁ à M₅. M₁, M₃ et M₅ activent la protéine G_q → activation phospholipase C → IP₃ + DAG → ↑ [Ca²⁺] + activation PKC.

Au niveau des muscles lisses (autres que vasculaires), le Rc M₃ active la protéine G_q → activation phospholipase C → IP₃ + DAG → ↑ [Ca²⁺] → activation MLCK → Contraction. Au niveau de l'intestin : ↑ péristaltisme. Au niveau des bronches : bronchoconstriction.

Les antagonistes muscariniques bloquent les Rc M₃ des muscles lisses des bronches ce qui inhibe la bronchoC induite par l'acétylcholine.

Ex : l'acétylcholine provoque une bronchoC. Si on utilise des antagonistes des Rc muscariniques M₃ comme l'ipratropium ou tiotropium, ils inhibent le tonus parasympathique, provoquant une bronchoD + inhibition de la sécrétion du mucus.

Antagoniste M ₃ de court délais d'action (MACA)	Antagoniste M ₃ de longue durée d'action (MALA)
Ipratropium (Atrovent®)	Tiotropium (Spirive®), Glycopyrronium (Seebri Breezhaler®), Umécridinium (Incruse Ellipta®)
Effet rapide (2-3 min) mais de courte durée (4 à 6h)	Effet retardé (15 min) mais prolongé (24h)

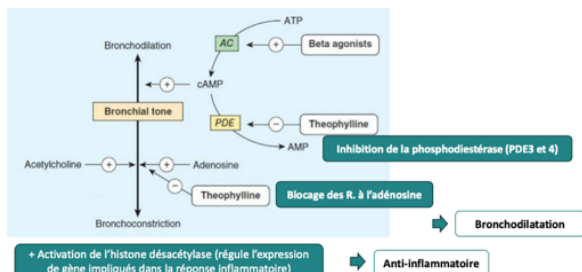
Traitement de la crise d'asthme (2 ^{ème} intention). Prévention de l'asthme d'effort. Exacerbation ou bronchospasme de BPCO. En complément d'un BACA.	Traitement de fond en monothérapie (BPCO et asthme) ou en association à un BAMA.
Effet bronchodilatateur moins puissant que agoniste $\beta 2$	

Administration uniquement par voie inhalée. Effets indésirables : effets atropiniques +++ :

- Sécheresse buccale
- Mydriase et difficulté de l'écoulement de l'humeur aqueuse (en cas de projection oculaire)
- Tachycardie, rétention urinaire, constipation, confusion / trouble du sommeil, céphalées

Précaution d'emploi : glaucome, troubles du rythme, hypertrophie de la prostate, insuffisance rénale.

Bases xanthiques (Théophylline) :



La théophylline est un inhibiteur de la phosphodiésterase PDE 3 et 4. Les β agonistes favorisent la production d'AMPc entraînant une bronchoD. L'AMPc est dégradée par la PDE en AMP (ce qui désactive en quelque sorte l'AMPc). La théophylline, en inhibant la PDE augmente la quantité d'AMPc et donc prolonge la bronchoD. La théophylline peut aussi bloquer les R à l'adénosine qui a un effet bronchoD. Enfin la théophylline peut activer l'histone désacétylase qui régule l'expression de gène impliqués dans la réponse inflammatoire entraînant un effet anti-inflammatoire.

Indications : Voie orale (Dilatane®, Tedralan®) : ttt de fond asthme et BPCO (dernière ligne)

Pharmacocinétique : Métabolisme hépatique complexe et sujet à variabilité (90% CYP1A2), nombreuses interactions médicamenteuses.

EL : nombreux et parfois graves (céphalées, tachycardie, vomissements, convulsions...) → Marge thérapeutique étroite

Interactions avec inhibiteurs / inducteurs enzymatiques / Insuffisants cardiaques et coronariens.

b. Les anti-inflammatoires

Médicaments dont le rôle est de réduire l'inflammation des voies respiratoires, en ciblant les processus inflammatoires. Rôle dans :

- **Asthme :** Inflammation chronique éosinophilique qui nécessite un traitement de fond pour réduire la fréquence des crises.
- **BPCO :** inflammation neutrophilique chronique, les anti-inflammatoire sont moins efficaces mais utilisés dans les cas graves.

Corticostéroïdes inhalés (CSI) :

Corticostéroïdes = glucocorticoïdes = anti-inflammatoires stéroïdiens = AIS. Récepteurs nucléaires → favorisent la transcription de certains gènes.

Mécanismes d'action :

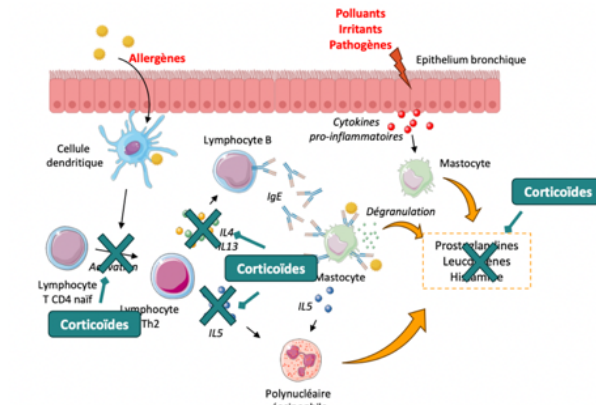
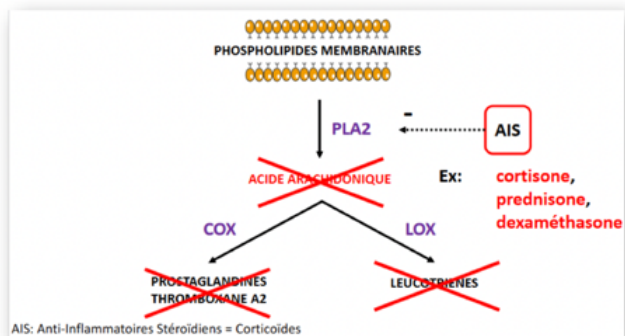
- Réduisent l'inflammation bronchique en diminuant la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, leucotriènes).
- Réduction de l'œdème et de l'hyperréactivité bronchique.

Le cortisol, molécule endogène, se fixe dans les C inflammatoires sur des Rc nucléaires et favorisent ou inhibent la transcription de médiateurs de l'inflammation, notamment en diminuant les prostaglandines entraînant un effet anti-inflammatoire :

- Trans-activation : annexine 1 : inhibe PLA2 et ↓ prostaglandines.
- Trans-répression : cytokines, enzymes (NOS, PLA2...)

Les CSI sont des agonistes des Rc au cortisol. Ils miment donc les effets du cortisol et ont donc un effet anti-inflammatoire.

Corticostéroïdes inhalés (CSI)



Les corticoïdes agissent à différents endroits sur la cascade de l'asthme : sur la synthèse d'IL-4 et 13 et sur l'activation des LT.

Médocs inhalés	Médocs par voie orale
Fluticasone (Flixotide®), Béclométhasone (Becotide®), Budésonide (Pulmicort®), Ciclesonide (Alvesco®), Mométasone (Asmanex®)	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Méthylprednisolone, Prednisone, Prednisolone
Traitement de fond en association (seulement formes avancées pour la BPCO)	Fond : asthme très sévère seulement Aigue : asthme épisode grave ou exacerbation sévère (14 jours max)

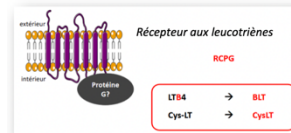
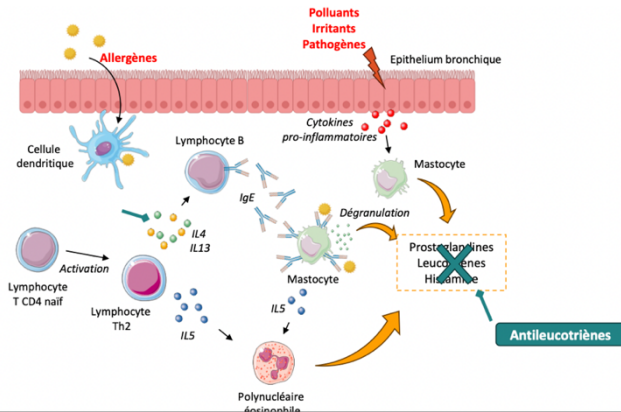
Effets indésirables :

- Locaux : dysphonie, candidose oropharyngée +++.
- Systémiques (en cas de doses élevées ou usage prolongé) : syndrome de Cushing, troubles endocriniens, troubles métaboliques, troubles hydro-électrolytiques

Précautions : Rincer la bouche après chaque utilisation pour éviter les infections locales. Utilisation de la plus faible dose efficace pour limiter les effets indésirables systémiques.

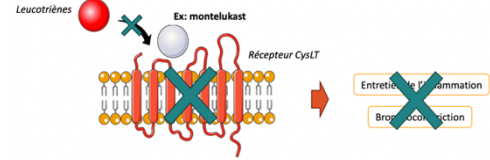
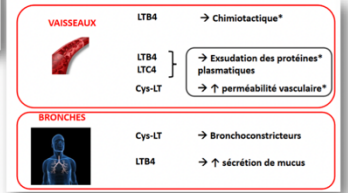
Contre-indications : États infectieux, viroses en évolution, États psychotiques non contrôlés, Vaccins vivants

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes :



Cours de V. Besson : « Pharmacologie des Eicosanoïdes »
(UE 1 : Physiologie/pharmacologie)

Leucotriènes = médiateurs inflammatoires produits par les cellules immunitaires



- Mécanisme d'action :
 - Blocage des récepteurs CysLT
- Effets :
 - Diminution de l'inflammation
 - Diminution de la bronchoconstriction

dans

Molécule : Montelukast (Singulair®)

Administration : voie orale

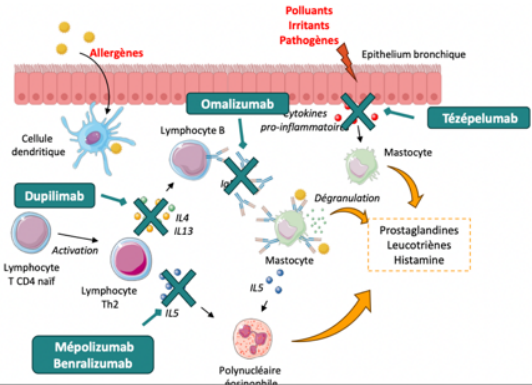
Indications :

- **Asthme :** Traitement de fond en complément des CSI (asthme léger à modéré), surtout les formes d'asthme allergique ou induit par l'effort.
- **BPCO :** Peut d'indications en raison de leur efficacité limitée.

Effets indésirables : Céphalées, douleurs abdominales, réactions d'hypersensibilité rares mais graves (syndrome de Churg-Strauss), augmentation des transaminases sériques. Surveillance recommandée en cas d'utilisation prolongée.

Anticorps monoclonaux (biothérapies) :

Anticorps monoclonaux ciblant des médiateurs spécifiques de l'inflammation



Indication :

- Asthme sévère non contrôlé
- Dépend du type d'inflammation (allergique, taux d'éosinophiles, d'IgE, de monoxyde d'azote...)
- Toujours en addition et si non contrôlé par CSI + BALA
- Absence de comparaison des anticorps entre eux → positionnement difficile dans la stratégie thérapeutique

BPCO : Usage limité.

Administration : Injections sous-cutanées, toutes les 2 à 4 semaines.

Effets indésirables : Réactions au site d'injection, céphalées, fièvre, risque de réactions anaphylactiques (rare).

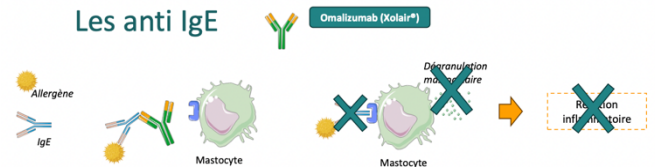
Les anti-IgE :

Mécanisme d'action : Liaison à l'IgE circulante, empêchant son interaction avec les R_c FcεRI sur les mastocytes et basophiles.

Effets pharmacologiques :

- Inhibition de la dégranulation mastocytaire IgE-dépendante
 - Diminution de la réponse immunitaire induite par un allergène
- **Indication :** Asthme sévère allergique

Les anti IgE



Les anti-IL-5 :

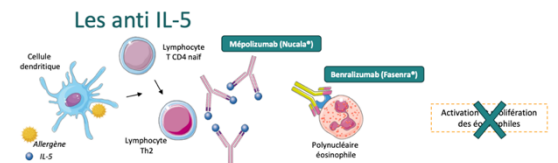
Mécanisme d'action :

- Mepolizumab : cible l'IL-5, cytokine essentielle à la maturation des éosinophiles.
- Benralizumab : cible directement les récepteurs de l'IL-5 sur les éosinophiles.

Effets pharmacologiques : Inhibition de l'activation et prolifération des éosinophiles

→ **Indication :** asthme sévère à éosinophiles

Les anti IL-5



Les anti-IL-4 et IL-13 :

Mécanisme d'action :

- Fixation à la sous unité α des récepteurs IL-4R et IL-13R
- Inhibition de la voie de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13

Effets pharmacologiques : Diminution de l'inflammation de type 2 (inflammation médiée par les Th2)

→ **Indication :** asthme sévère à inflammation de type 2 (éosinophiles sanguins élevés)

Les anti-TSLP (lymphopoïétine stromale thymique cytokine) :

Mécanisme d'action : Liaison et inhibition de la lymphopoïétine stromale thymique cytokine (TSLP), synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires

Effets pharmacologiques : Réduction de biomarqueurs et cytokines (éosinophiles, IgE, FeNO, IL-5, IL-13)

→ **Indication :** Asthme sévère associé ou non à réaction inflammatoire de type 2



Conclusion sur les anti-inflammatoire :

Asthme > BPCO

Différents niveaux d'action → différentes stratégies thérapeutique

- Corticostéroïdes inhalés = élément thérapeutique majeur du traitement de fond de l'asthme.

- Antileucotriènes = complément dans les formes d'asthme allergique.
- Biothérapies = options supplémentaires pour les asthmes sévères.

c. Autres traitements

Traitements complémentaires utiles dans certains cas spécifiques d'asthme et de BPCO.

Oxygénothérapie :

- Contenu: Administration d'oxygène pendant 15h/jour (notamment la nuit et lors d'exercice physique)
- Objectif : Augmenter PaO₂ et diminuer PaCO₂
- Indications : Insuffisance respiratoire chronique dans la BPCO avancée (patients non-fumeurs uniquement).

Réhabilitation respiratoire :

- Contenu : Exercices de renforcement, conseils sur la respiration et éducation.
- Objectif : Améliorer la capacité physique et la qualité de vie des patients atteints de BPCO.
- Efficacité : Diminue les exacerbations et les hospitalisations dans la BPCO.

Autres :

- Antibiothérapie pour éviter les complications infectieuses lors d'exacerbation de BPCO
- Chirurgie voire transplantation pulmonaire dans les cas extrêmes

III- Perspectives thérapeutiques en développement

Vers de nouvelles thérapeutiques :

Les besoins en recherche : Les traitements actuels n'apportent pas un contrôle complet pour tous les patients. La BPCO en particulier manque de traitements spécifiques ciblant la composante inflammatoire neutrophilique.

Axes principaux :

- **Biothérapies innovantes :** Expansion des anticorps monoclonaux ciblant de nouveaux médiateurs de l'inflammation (IL-17, IL-33) pour les cas sévères de BPCO.
- **Inhibiteurs de voies inflammatoires spécifiques :** Exploration d'inhibiteurs ciblant les voies JAK-STAT, par exemple, qui jouent un rôle dans l'inflammation chronique.

Rôle du microbiome et traitements personnalisés

Microbiome pulmonaire et inflammation :

- Impact du microbiome pulmonaire et intestinal sur la sévérité de l'asthme et de la BPCO ?
- Objectif : Développer des probiotiques ou des stratégies de modulation du microbiome pour réduire l'inflammation bronchique.

Médecine personnalisée :

- Profilage génétique et phénotypique des patients pour adapter le traitement au profil spécifique de l'inflammation (ex. asthme éosinophilique vs neutrophilique).
- Exemples en cours : biothérapies adaptées aux niveaux d'IgE, d'IL-5 et d'autres biomarqueurs

IV- Médicaments contre-indiqués dans l'asthme

Du fait de leurs mécanisme d'action, certains médicaments sont contre-indiqués dans l'asthme

Bêta-bloquants : *Propranolol, aténolol*

Mécanisme : blocage des récepteurs β₂ → bronchospasme chez les patients asthmatiques.

Niveau:

- CI absolue toute forme d'asthme pour les β-bloquants non sélectifs.
- CI absolue dans l'asthme sévère pour les bêta-bloquants cardiosélectifs (précaution d'emploi pour autres formes)

AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) : *Ibuprofène, diclofénac*

Mécanisme : peuvent induire une crise d'asthme, surtout chez les patients avec une hypersensibilité à l'aspirine (asthme induit par l'aspirine).

Niveau : CI absolue chez les patients ayant un asthme induit par l'aspirine (AIA). Précaution d'emploi dans d'autres cas, en fonction de la sensibilité individuelle.

Opioides : *Codéine, morphine*

Mécanisme : dépression respiratoire → accumulation de sécrétions bronchiques → exacerbation des symptômes respiratoires.

Niveau : Précaution d'emploi (à éviter si possible, ou utiliser avec prudence sous surveillance médicale)

Anticholinergiques systémiques : *Certains antidépresseurs tricycliques, médicaments pour la rétention urinaire*

Mécanisme : épaississement des sécrétions bronchiques → augmente le risque d'obstruction des voies respiratoires.

Niveau : Précaution d'emploi (en cas de besoin strict, sous surveillance étroite)

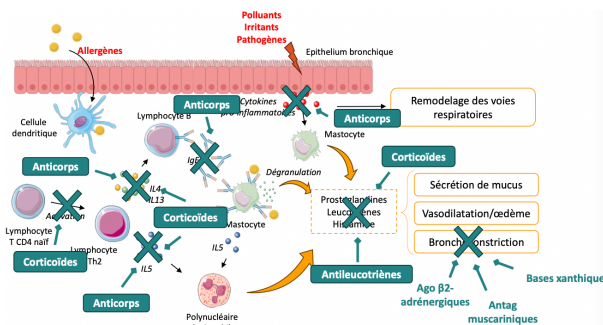
V- Conclusion

- Action sur la bronchoconstriction et/ou l'inflammation
- Asthme : prise en charge combinée bronchodilatateurs + anti-inflammatoires
- BPCO : surtout bronchodilatateurs, complétée par anti-inflammatoires dans les cas sévères
- Médicaments de la crise ≠ traitements de fond
- Principalement médicaments inhalés à action locale, mais alternative systémique (voie orale, injection) pour les cas sévères
- Mais attention aux EI qui peuvent être systémiques

Prise en charge et rôle du pharmacien

Prise en charge thérapeutique selon la sévérité, l'étiologie, les comorbidités

- Education des patients : Utilisation correcte des dispositifs d'inhalation. Adhésion thérapeutique et de reconnaissance des symptômes d'exacerbation.
- Sensibilisation et prévention : Limiter/éviter les allergènes et facteurs déclenchants (irritant, froid, exercice, tabac, médicaments, toxiques...), Arrêt du tabac+++ ; vaccination antigrippale et anti pneumococcique à partir du stade modéré.
- Surveillance et suivi : Réévaluation régulière du traitement pour détecter les effets indésirables et adapter les doses et les classes de médicaments selon l'évolution de la maladie.



Aciclovir : Analogue de nucléoside terminateur de chaîne

Angor

Déficit des apports en O₂ par les artères coronaires. 2 origines :

- Formation d'une plaque d'athérome au niveau de la lumière des artères coronaires => angor stable / d'effort. Si rupture de la plaque avec sténose + ou - complète de l'artère coronaire => SCA (syndrome coronarien aiguë)
- Spasme coronarien => angor instable ou angor de Prinzmetal

Traitement = BASIC : β-bloquant, AAP, statine, IEC, contrôle des FDR avec rajout possible de dérivés nitrés

AINS

- Anti-inflammatoire (*PGE2, PGI2, PGD2 pro-inflammatoire*)
- Antalgique (*PGE2, PGI2 hyperalgésiante*)
- Antipyrétique (*PGE2 hypothalamus*)
- Antiplaquettaire (*inhibition irréversible COX-1 plaquettaire par acylation de la sérine 530 diminuant la production de thromboxane A2*)

Tout AINS CI à partir du 6ème mois de grossesse => fermeture du shunt cardiaque => mort fœtale. COXIBs : toute la grossesse

Risque d'hémorragies (gastriques)

Posologie Aspirine : 15 mg/kg/j

Déconseillé en dessous de 16 ans car risque de syndrome de Reye (surtout si infection virale) qui attaque le foie (saignements, intoxic à l'ammoniaque) et le cerveau (NV, HTIC, convulsions, coma, décès)

Aminosides

Exemple d'aminosides : streptomycine, gentamycine, tobramycine, néomycine, ...

Toxicité rénale, ototoxicité, CI si myasthénie (risque de blocage musculaire)

Anémie

Chimiothérapie : agent stimulant l'érythropoïèse (EPO, darbopoétiline α), supplémentation en fer/B12/B9, CGR

FE : hémodilution

Ferriprive : dosage de la ferritine

Anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine)

- Inhibition de l'ADN topoisomérase II : complexe ternaire stable entre l'ADN, la topoisomérase et l'anthracycline générant des cassures de l'ADN et empêchant leur réparation.

- Intercalants du petit sillon

- génine quinonique tétracyclique linéaire + partie osidique

Cardiotoxicité : déficit en superoxyde-dismutase donc incapable de détoxifier les radicaux libres produits par la présence des anthracyclines

- Daunorubicine : dose max totale à vie = 600 mg/m²

- Doxorubicine : dose max totale à vie = 550 mg/m²

- Epirubicine (dérivé) : dose max totale à vie = 900 mg/m²

Antibiogramme : Test biologique *in vitro* pour tester la sensibilité de l'agent infectieux à un ou plusieurs antibiotiques. C'est un outil d'aide à la décision thérapeutique.

Anti-diarrhéiques : loperamide (ralentisseur du transit intestinal), racécadotril (antisécrétoire intestinal), solution de réhydratation orale

Antiémétiques

- Antagoniste D₂ (métopimazine)
- Antagoniste H₁ (diméthylhydrate)
- Antagoniste muscarinique (scopolamine)
- Antagoniste 5-HT₃ (sétrons)
- Antagoniste NK1 (aprépitant)

Asthme

Physiopathologie : Maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires, caractérisée par :

- **Inflammation bronchique persistante** (avec infiltration d'éosinophiles, lymphocytes T, mastocytes)
 - **Hyperréactivité bronchique** : réponse exagérée à divers stimuli (allergènes, pollution, froid, effort)
 - Bronchoconstriction réversible : contraction des muscles lisses bronchiques
 - Sécrétion excessive de mucus
- ⇒ Toux, dyspnée, sifflement, oppression thoracique

Dépister et surveiller :

- Clinique : symptômes évocateurs
- Antécédents allergiques ou familiaux
- Exploration fonctionnelle respiratoire :

Spirométrie = baisse du VEMS (volume expiratoire maximal seconde)

DEP / Peak Flow : mesure du débit expiratoire de pointe à domicile, montre la variabilité

Traitements :

- Corticoïdes inhalés : budésonide, mométasone, fluticasone
- β_2 -mimétiques de court délai et durée d'action : salbutamol, terbutaline
- Antagonistes des récepteurs aux antileucotriènes : montélukast
- β_2 -mimétiques LDA : formérotol, salmétérol
- Antagoniste LDA des récepteurs muscariniques / anticholinergique : ipratropium, tiotropium
- Corticoïdes per os : prednisolone, prednisone
- Anticorps anti-IgE, anti-IL4, ...

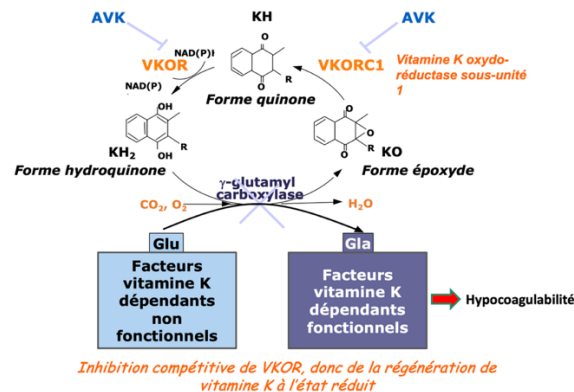
ATS : antithyroïdiens de synthèse / carbimazole

Un dosage est effectué toutes les 3 à 5 semaines, puis tous les 2 mois pour la TSH. Pour vérifier l'apparition d'une hépatite ou agranulocytose, une NFS est faite tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois. Attention aussi aux rashes cutanés.

Térogène

AVK

Inhibition indirecte de l'activation des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : II, VII, IX, X



2 types chimiques d'AVK :

- Dérivés coumariniques : coumarine, acénocoumarol
- Dérivés de l'indane-dione : fluindione

INR :

International Normalized Ratio = (Temps de Quick Malade / Temps de Quick Témoin)^{ISI}

ISI : Indice de Sensibilité Internationale de la thromboplastine (réactif)

Cible : 2-3 ; 3,5 si valve mitrale

Surdosage : arrêt des AVK, administration de vitamine K si besoin

Antibiotiques : Destruction de la flore intestinale produisant la vitamine K endogène (50 à 80% de nos réserves en vitamine K) donc déséquilibre vitamine K / AVK au niveau de la vitamine K oxydoréductase.

β -bloquants : Antagonistes Rc β -adrénergiques avec effet chronotrope - (FC), inotrope - (force contraction), dromotrope - (vitesse conduction)

Beer-Lambert

Loi utilisée notamment dans le cadre de la spectroscopie UV / Visible.

$\log I_0/I = \epsilon l C$ ou $A = \epsilon l C$

A = absorbance

ϵ = coefficient d'extinction molaire en $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$

l = longueur du trajet optique (cm)

C = concentration en mol/L

Ici, au vu de l'unité de la concentration, ϵ = coefficient d'extinction spécifique (attention à convertir en $\text{g}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)

Benzodiazépine

Modulateurs allostériques positifs du récepteur canal (ionotropique) GABA-A : augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore => augmentation de l'effet inhibiteur du GABA

Propriétés : anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivants, myorelaxantes

Effets indésirables : sédation, amnésie, ralentissement psychomoteur, tolérance, dépendance

Contre-indications : insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, insuffisance hépatique sévère

β -hCG : hormone chorionique gonadotrope humaine

BHE Barrière Hémato-Encéphalique

Structure physiologique de protection qui régule les échanges entre le sang et le tissu cérébral / le parenchyme du SNC. La BHE est formée par les cellules endothéliales cérébrales unies par des jonctions serrées (tight junctions) qui empêchent le passage paracellulaire. Il y a également les pieds astrocytaires qui recouvrent les capillaires et participent à la régulation du passage. Il y a enfin une membrane basale. Les propriétés de la BHE ont une sélectivité élevée et un transport actif spécifique. Les médicaments qui passent la BHE sont liposolubles ou ont des transporteurs cibles ou des techniques d'administration spécifique (voie intrathécale)

Biodisponibilité : Caractéristique du médicament administré à un organisme vivant, exprimant simultanément la vitesse et l'intensité de mise à disposition de cet organisme de la substance active qu'il renferme

Biomarqueurs cardiaques

BNP = peptide natriurétique de type B : marqueur de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque / SCA. *Production sous l'effet de l'étirement des fibres myocardiques, taux rapidement modifié par toute action sur les pressions de remplissage, taux augmentés en cas de surcharge ventriculaire droite isolée.*

Troponines : Libération lors de la souffrance aiguë du myocarde : infarctus du myocarde. *Protéines des muscles au niveau des filaments fins qui interviennent dans la contraction musculaire. Isoformes cardiaques I et T, la troponine I se lie à la tropomyosine et à l'actine et inhibe les interactions avec l'actomyosine.*

β-mercapto-éthanol : réduction des ponts disulfures, ce qui permet de séparer plusieurs sous-unités

Botulisme

Clostridium botulinum

Intoxication alimentaire provoquée par l'ingestion d'une toxine produite par une bactérie dans un aliment (TIAC). Cause de la diplopie, dysphagie, déglutition, risque de mort par asphyxie

Camptothécine irinotécan, topotécan

Inhibiteurs de la topoisomérase I

Myélosuppression très importante, au point où la camptothécine n'est plus commercialisée mais seul ses dérivés

Canaux potassiques : antiarythmiques de classe III (amiodarone)

Céphalosporine

Famille des β-lactamines

Inhibent les PLP (protéines de liaison aux pénicillines) qui sont des transpeptidases : enzymes responsables de la synthèse du peptidoglycane (=élément essentiel de la paroi bactérienne).

Allergie croisée légère avec pénicillines

Champignons

- Syndromes rapides : gastro-intestinal, muscarinique, panthérinien, paxillien, coprinien, narcotinique
- Syndromes tardifs : phalloïdien, gyromitrien, orellanien, proximien, rhabdomyolyse, acromégalie

Comprimé étapes de fabrication

- Remplissage → Arrasage → Compréhension → éjection

Constantes en enzymo

- Kcat = constante catalytique : représente le nombre de molécules de substrat transformées par seconde et par molécule d'enzyme.
- Km (concentration) : Concentration de substrat à laquelle la réaction enzymatique atteint la moitié de sa vitesse max. Représente l'affinité de l'enzyme pour son substrat
- Rapport Kcat/Km : mesure de l'efficacité catalytique, car il correspond à la constante de vitesse
- Kd = constante de dissociation. Plus la Kd est faible, plus l'affinité est grande

Coqueluche Bordetella pertussis

Maladie très contagieuse des voies respiratoires basses. Après une incubation d'1 semaine, phase catarrhale, phase paroxystique (chant du coq, toux émetisante), convalescence (4-5 mois)

Diagnostic par RT-PCR

TTT : azithromycine, vaccination

Cortisol : Produit par la glande fasciculée de la surrénale, stimulé par l'ACTH (anté-hypophyse). Excès = Cushing

Cystite

Signes cliniques : SFU (signes fonctionnels urinaires type dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles)

Diagnostic : bandelette urinaire ou ECBU

Déficit immunitaire

Primaire : défaut de certaines cellules du système immunitaire généralement héréditaire

Secondaire : acquise à la suite d'une maladie (VIH) ou à un médicament

Dérivés nitrés : donneurs de monoxyde d'azote (NO) qui se fixe sur les récepteurs intracellulaires et stimule la formation de GMPc => relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires => vasodilatateur

Diabète gestationnel

Cause : modifications métaboliques, glycosurie rénale, modifications hormonales ; résistance progressive à l'insuline

FR : âge > 35 ans, origine géographique (Asie, Antilles), surpoids/obésité, ATCD de diabète gestationnel / enfant macrosome, ...

Risques maternels : HTA gravidique, pré-éclampsie, DT2

Risques fœtaux : macrosomie, dystocie des épaules, risque d'obésité adulte

Dépistage / diagnostic : glycosurie tous les mois, glycémie à jeun si FR

Diabète gestationnel traitement

ADO : risque de passage transplacentaire et d'hypoglycémie fœtale, influence potentielle au long terme sur la croissance de l'enfant

Insuline : ne traverse pas le placenta, contrôle plus précis de la glycémie, utilisée depuis longtemps avec un profil de sécurité connu

Drépanocytose

- Mutation ponctuelle faux-sens à l'origine de la substitution Glu6->Val de la β -globine = β^S = hémoglobine S
- Facteurs favorisants : tension d'oxygène abaissé, déshydratation, fièvre, inflammation
- Manifestations vaso-occlusives + anémie hémolytique chronique régénérative + séquestration splénique aiguë
- Antibioprophylaxie (pénicilline V)
- Traitement : hydroxycarbamide / hydroxyurée

Drogue végétale : Plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais.

ECBU

Prélèvement d'urine avant toute antibiothérapie si possible, le matin ou 4h après la dernière miction, après toilette méatique sur urines de milieu de jet. Transport rapide (<2h) au laboratoire sinon conservation au frigo à 4°C <12h ou 24h en milieu boraté (T° ambiante).

Interprétation : Chez un patient symptomatique, seuil de leucocyturie $>10^4$ / mL et seuils de bactériurie $> 10^3$ UFC/mL sauf pour les femmes avec bactéries autres que *E. coli* et *S. saprophyticus*.

ELISA : Capture en sandwich de la molécule d'intérêt entre un anticorps spécifique de capture et un anticorps spécifique marqué pour la détection

Énantiomères / diastéréoisomères

2 énantiomères sont des images l'une de l'autre dans un miroir plan mais non-superposables.

2 diastéréoisomères possèdent la même formule chimique et ne sont pas superposables, mais ils ne sont pas des images miroirs.

Les énantiomères et les diastéréoisomères contiennent au moins un centre stéréogène.

Énantiomères séparation

- Faire réagir les énantiomères avec un réactif chiral, qui ne réagit qu'avec 1 seul des énantiomères.
- HPLC avec phase stationnaire chirale
- Résolution enzymatique avec une enzyme chirale

Épilepsie : Maladie chronique définie par la répétition spontanée de crises = neuronale localisée ou généralisée à l'ensemble du cerveau.

- Abaissement du seuil épileptogène lors de la grossesse
- Carbamazépine, Topiramate, Acide Valproïque CI lors de la grossesse

Facteurs de coagulation

- Vitamines K dépendants : II, VII, IX, X
- Temps de Quick / voie du facteur tissulaire : FT, VII et communs II, V, X
- TCA / voie du contact : VIII, IX, XI, XII et communs II, V, X

Fer

Administration de fer ferreux Fe^{2+} en cas de carence martiale

Absorption difficile car faible solubilité, surtout en environnement basique

Stockage = ferritine, transport = transferrine

Voie parentérale par rapport à VO : Meilleure biodisponibilité et bonne tolérance (mauvaise tolérance digestive du fer par voie orale, selles noires), rapidité du traitement (une demi-journée contre plusieurs mois), correction rapide de l'anémie (< un mois)

Flavonoïdes : Retrouvés dans les Rutacées, Fabacées, Myrtacées

Augmentation de la résistance des parois capillaires, perméabilité capillaire

Fluoroquinolones (lévofloxacin, norfloxacin)

Mécanisme d'action : inhibition activité catalytique de l'ADN gyrase (topoisomérase II) ou de la topoisomérase IV

Effets indésirables :

Risque de rupture du tendon, dont le tendon d'Achille (quinolones sont des chélatants du magnésium)

Altération du cartilage de croissance chez l'enfant

Phototoxicité, génotoxicité, allongement de l'onde QT

Glycation

Réaction chimie non-enzymatique qui se produit lorsqu'un sucre réducteur comme le glucose se fixe spontanément sur un groupe amine libre d'une protéine. Elle a lieu en 3 étapes : formation d'une base de Schiff, réarrangement d'Amadori et enfin si la protéine reste longtemps glyquée, transformation en produit de glycation avancée AGE.

- La 1ère étape est une réaction de condensation entre le groupe amine libre de la valine et le glucose libre circulant, formant une base de Schiff instable.
- Le réarrangement d'Amadori est une étape clé de la glycation conduisant à la formation d'un produit stable à partir de la base de Schiff. Les 2 types d'équilibre impliqués sont un équilibre céto-énolique (interconversion entre forme céto et énol) et un équilibre de tautomérie (réorganisation intramoléculaire des électrons et protons). Ces réarrangements transformant la base de Schiff instable en un dérivé d'Amadori stable (fructose-valine dans le cas de l'HbA1c).
- La glycation dépend de la concentration de glucose circulant, de la durée d'exposition des protéines au glucose, de l'accessibilité des groupements amines sur les protéines, pH, température, ...
- En cas d'anémie, le glucose va moins se fixer sur l'Hb donc HbA1c artificiellement bas. On se basera sur le dosage des protéines glyquées sériques pour suivre la glycémie mais plutôt sur une durée de 2-3 semaines.
- En cas d'anomalie de l'hémoglobine, on va se baser sur le fructoglycane

Hémogramme

- Hémoglobine : 120-130 à 160-170 g/L
- Érythrocytes : 4,5-5,7 T/L
- Hématocrite = proportion du sang occupé par les GR. $VGM \times \text{nombre GR} / 10$
- TCMH : $Hb / \text{nombre GR}$ = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = 27-32 pg
- CCMH : Hb / Ht = concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = 32-35%
- VGM : 80/100 fL
- Réticulocytes : 20-80 G/L, régénératif si > 120 G/L

Héparine contre-indications

- Insuffisance rénale : HNF ok, HBPM bof, Fondaparinux CI absolue
- Antécédent de TIH (thrombopénie induite par l'héparine)

HTA stratégie

1. Règles hygiéno-diététiques

2. Bithérapie : diurétique thiazidique ou IC + IEC ou ARA II

Après 1-3 mois

3. Trithérapie à demi-dose : diurétique thiazidique + IC + IEC ou ARA II

Après 1-3 mois

4. Trithérapie à dose pleine : diurétique thiazidique + IC + IEC ou ARA II

Après 1 à 3 mois

5. Quadritérapie : diurétique thiazidique + IC + IEC ou ARA II + diurétique épargneur thiazidique ou β -bloquant

Diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide, indapamide

Inhibiteurs calciques : amlodipine, nifédipine, vérapamil

IEC : captopril, énalapril, ramipril

ARA II : losartan, valsartan, candésartan, irbésartan

β -bloquant : propranolol, bisoprolol, métoprolol

HTA risques

Altération de la vision, hémorragie cérébrale, obstruction des vaisseaux sanguins (athérosclérose), crise cardiaque, insuffisance rénale

Symptômes : asymptomatique, céphalée occipitale, fatigabilité anormale, nervosité, acouphènes, insomnie, épistaxis

Hydroxyzine : antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques ; anxiété, urticaire, sédation

Hypercholestérolémie

1. **Statines** : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase => diminue formation du cholestérol

2. **Ezétimibe** : inhibiteur du transporteur NPC1L1 au niveau intestinal => diminue absorption du cholestérol

3. **Fibrates** : agonistes du récepteur nucléaire PPAR α => augmentation lipolyse VLDL et chylomicrons, augmente HDL

Hypnotiques

BZD : agonistes du GABA-A (lormétazépam)

Apparentés au BZD : zolpidem, zopiclone

Antihistaminiques H1 : antagonistes rc H1 centraux (doxylamine)

Mélatonine : agoniste MT1, MT2 et MT3

Daridorexant : antagoniste récepteurs à l'orexine (OX1R et OX2R)

Hypolipémiants

- Résine chélatrice des sels d'acides biliaires (*Colestyramine*)
- Fibrates
- Inhibiteurs de l'HPMG-CoA réductase (*statines*)
- Inhibiteurs spécifiques de l'absorption du cholestérol (*Ezétimibe*)
- Anticorps anti-PCSK9

Imatinib : Inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase BCR-ABL utilisé dans la LMC. La mutation T315I pouvant le rendre inefficace, on peut le remplacer par le ponatinib.

Inhibiteurs calciques

Antihypertenseur oral utilisé dans le traitement de l'HTA essentielle, bloqueur des canaux calciques de type L (ou antagoniste calcique) du groupe des dihydropyridines, avec effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Exemple : amlodipine

Insuline

Hormone polypeptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas participant à la régulation de la glycémie (effet hypoglycémiant). Produit par génie génétique

Laxatifs

- Laxatifs de lest : Ispaghul, Psyllium, aliments riches en fibres (légumes (radis noir, fèves), fruits, céréales complètes, légumineuses)
- Laxatifs osmotiques : lactulose, macrogol
- Laxatifs stimulants : bisacodyl, prucalopride
- Laxatifs lubrifiants : paraffine liquide, lavement

LMC

Syndrome myéloprolifératif sur la lignée granulocytaire par une anomalie génétique acquise : chromosome Philadelphie et son équivalent moléculaire réarrangement bcr-abl. Transformation en LAM irrémédiable.

Signes cliniques : splénomégalie sans adénopathie, AEG

Hyperleucocytose avec PNN, basophilie, éosinophilie, plaquettes

Myélogramme obligatoire, biologique moléculaire, caryotype, fluorescence in situ.

Traitement : indispensable mais pas urgent

- Inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase bcr-abl => **imatinib**

Méningite

Nouveau-nés (<3 mois) : streptocoque B, Escherichia coli K1, Listeria monocytogenes

3M - 5 ans : Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae

Enfants, adultes : Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes

Purpura : cause une thrombopénie

Méningite à Neisseria meningitidis

Prophylaxie sujets contact : Rifampicine PO, 2j avec 600mg 2x/j, vaccination

Définition sujets contacts : exposés 10j avant début des symptômes, famille, personnes en présence pendant 1h <1m de distance, personnes exposées directement aux sécrétions rhino-pharyngées.

Traitement : Céfotaxime 200mg/kg/j ou Ceftriaxone 75mg/kg/j en IV pendant 4-7j

Purpura : dose de C3G avant même la PL

Méthadone : Agoniste pur à forte affinité pour les récepteurs μ , utilisé comme ttt de substitution aux pharmacodépendances aux opiacées

Millepertuis : inducteur enzymatique

Myélome

Prolifération anormale de **plasmocytes** (cellules matures productrices d'Ig). Localisation dans la moelle osseuse. Sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale « gammopathie monoclonale »

Conséquence : destruction osseuse => fragilisation osseuse et hypercalcémie

Signes **CRAB** : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse

Diagnostic : myélogramme (plasmocytes médullaires), électrophorèse des protéines sériques, immunofixation, ...

Base du traitement : VTD ou VRD (Velcade, Revlimid, dexaméthasone)

Nausées et Vomissements Chio-Induits (NVCI)

Hautement émétisant : quadrithérapie (en prophylaxie)

- Anti-NK1 (aprépitant)

- Anti-5HT3 (sétrons)

- Corticoïdes

- Olanzapine (hors AMM)

Modérément émétisant : bithérapie

- Ondansétron

- Corticoïdes

Faiblement émétisant : monothérapie (sétron, corticoïde, antidopaminergique style métoclopramide)

Chimiothérapie de plusieurs jours :

- Apnéritant : 1 dose de charge (125mg) puis 80mg/j jusqu'à J+2

- Sétron : chaque jour de la chimio

- Corticoïdes et olanzapine : jusqu'à J+2

Conseils : repartir avec les ordos, manger léger, froid, fractionner, rester assis en post-prandial, gingembre déconseillé, acupuncture

Oxydoréduction

Un oxydant est réduit, un réducteur est oxydé.

La forme réduite possède plus d'électrons que la forme oxydée. Par exemple, dans le couple $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, la forme réduite est Fe^{2+} et la forme oxydée Fe^{3+} .

Paludisme

Frottis sanguin : permet d'identifier l'espèce et déterminer la parasitémie mais moins sensible que la goutte épaisse

Goutte épaisse : méthode très sensible mais pas de diagnostic d'espèce ou parasitémie

Anomalies biologiques : thrombopénie, leucopénie, CRP élevée, hyperbilirubinémie libre, anémie hémolytique modérée

Traitement curatif :

- Arténimol-pipéraquline (*à jeûn, 3cp 1x/j => 3j, pas si FE*)
- Arthéméter-luméfantrine (*avec repas, 4cp 2x/j => 3j, uniquement T3 grossesse*)
- Atovaquone proguanil (*avec repas, 4cp 1x/j => 3j*)
- Quinine, en IV si urgence puis relais par antipaludique oral
- Artésunate IV si accès grave

Traitement prophylactique :

- Atovaquone proguanil
- Doxycycline
- Méfloquine

Artémisinine : lactone sesquiterpénique dont le pharmacophore est le système endo-péroxyde (forme des radicaux libres qui sont susceptibles d'alkyler l'hème. L'artésunate est actif sur les formes endo-érythrocytaires et évite la formation de gamétocytes.

Version plus active : dihydroartémisinine

Prodrogues : artéméter, artéether, artésunate

Paracétamol

Normalement détoxifié par glucurono- et sulfo-conjugaison mais production de NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinoneimine) par le CYP2E1. Le NAPQI est détoxifié par le glutathion mais qui peut être débordé => cytolyse

Traitement : charbon gastrique, N-acétyl-cystéine (régénère le glutathion)

Parkinson

- Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (*lisuride, bromocriptine*), non-sélectif (*apomorphine*), D2-like (*ropinirole, rotigotine, pramipexole*)
- ICOMT (*entacapone, tolcapone*), IMAO-B (*sélégiline, rasagiline*)
- DOPATHérapie : L-DOPA + inhibiteur de la DOPA-décarboxylase (*bensérázide, carbidopa*)
- Amantadine
- Antagonistes muscariniques (*tropatépine*)

Pathogène opportuniste :

Pathogène qui profite des faiblesses d'un organisme pour se développer et infecter l'hôte.

- Virus : CMV, VZV, EBV, HSV-1 et HSV-2
- Parasites : *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Leshmania*
- Fongiques : levures (*Conidia*, *Cryptococcus*), moisissures (*Aspergillus*)

PCR : Dénaturation, hybridation avec des amorces (courts fragments d'ADN), élongation avec ADN polymérase.

Cycle répété 25 à 40 fois

PCT : Procalcitonine, marqueur d'infection bactérienne

Pénicillines

Mécanisme d'action : inhibiteur compétitif suicide de la transpeptidase (PLP) => inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne => bactériostatique. Ouverture du cycle β -lactame similaire à la réaction habituel qui sépare 2 alanines, mais la pénicilline étant un cycle, il n'y a pas de séparation de la céphalosporine, la PLP est donc inhibée car ne peut plus se régénérer.

Mécanisme de résistance :

- Altération du canal des pénicillines : pas d'accès aux transpeptidases
- Pompes à efflux qui expulsent l'antibiotique
- Enzyme hydrolysant le cycle β -lactame => acide pénicilloïque
- Présence de PLP exogène résistant aux antibiotiques : PLP2a

Pommades : Macromolécules qui en se solvant forment un réseau tridimensionnel avec du liquide à l'intérieur des mailles.

Ponction lombaire

Prélèvement au niveau du cul de sac dural entre L4 et L5

Examen :

- Macroscopique : eau de roche, opalescent, trouble, purulent, hémorragique
- Microscopique : numération des éléments

- Biochimique : protéinorachie, glycorachie
- PCR
- Recherche d'Ag soluble
- Mise en culture

Poudres

Avantages : stabilité (forme solide) et facilité d'administration (liquide)

Inconvénients : masquage du goût

Prodrogue : Molécule nécessitant une transformation chimique ou enzymatique pour devenir pharmacologiquement active.

Protéines structure

- Primaire : séquence linéaire en acides aminés
- Secondaire : organisation périodique d'un segment de la chaîne polypeptidique (feuillet ou hélice)
- Tertiaire : conformation 3D – disposition des structures secondaires des unes par rapport aux autres
- Quaternaire : assemblage de plusieurs sous-unités protéiques

Déterminé par cryo-microscopie électronique, cristallographie aux rayons X, RMN

Pyélonéphrite aiguë

Signes cliniques : SFU (signes fonctionnels urinaires type dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnels) + signes infectieux (frissons, **fièvres, douleurs lombaires**).

Diagnostic : ECBU (leucocyturie, bactériurie) + analyse de sang

Rate : Organe lymphoïde secondaire qui filtre le sang, activation des LT et LB (=> plasmocytes) par les CPA (cellules dendritiques)

Splénectomie : vaccination, antibioprophylaxie, éducation du patient, suivi médical régulier

Résistance aux chimiothérapies

- Phénotype MDR : surexpression gènes *mdr1* et *mdr2* codant P-gp (taxoïdes)
- Modification quantitative de la cible : augmentation de la thymidilate synthase, cible des 5FU
- Modification qualitative de la cible : modif de la tubuline cible des vinca-alcaloïdes

Salicylées toxicité

- Stimulation du centre respiratoire : hyperpnée (fatigant), tachycardie => alcalose respiratoire
- Compensation excessive de l'alcalose => acidose métabolique
- Découplage de la phosphorylation oxydative : production d'acide lactique et pyruvique => acidose
- Décompensation totale / acidose mixte => décès

Traitement : lavage gastrique, compensation de l'acidose, ventilation assistée

Sirops

Avantages : rapidité d'action (déjà dissout, directement absorbable), stabilité, uniformité de doses, problèmes de déglutition, coût de fabrication peu élevé

Inconvénients : Nécessité de dissoudre la SA dans un solvant. Choix du solvant doit être acceptable, la SA doit être soluble, vitesse de dissolution à respecter. Stabilité : risque de précipitation et de contamination, conditionnement encombrant, conservation limitée après ouverture (contamination), masquage du goût, pas de protection de la SA vis-à-vis des sucs gastriques

Spray buccal : rapide d'action car lorsque le principe actif est en solution, il est à l'état moléculaire et donc directement absorbable (pas d'étape de dissolution avant l'absorption)

Statines

Hypocholestérolémiants inhibiteurs de l'enzyme hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase - ou HMG-CoA réductase (enzyme conduisant à la production de mévalonate, première phase dans la biosynthèse endogène du cholestérol). Les inhibiteurs de l'HMG-Co A réductase ou statines inhibent de façon compétitive (inhibiteurs réversibles) l'activité de HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'acétyl CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme.

Surveillance :

- Vérifier efficacité : évolution du **LDL-cholestérol**
- Absence de lyse musculaire / rhabdomyolyse : activité de la créatine kinase (**CK**)
- Métabolisme hépatique : surveillance des **transaminases**

Sulfonamides antibactériens sulfaméthoxazole

Mécanisme d'action : inhibiteur de la dihydroptéroate synthase

Souvent en association avec le triméthoprim : inhibiteur de la dihydrofolate réductase

CL : déficit en G6PDH => anémie hémolytique

Syndrome de Cushing

- Obésité androïde, répartition facio-tronculaire des graisses (bosse de bison)
- Hypercatabolisme protéidique : atrophie cutanée, vergetures
- Fragilité capillaire (ecchymoses, taches purpuriques, hématomes)
- Ostéoporose
- HTA
- Hyperandrogénie : hirsutisme, acné, aménorrhée
- Dépression, psychose, asthénie
- Infections
- Bio : « tout augmente » => hyperleuco, glycémie, lipidémie... cortisolémie

Système nerveux autonome / tachycardie

- Centre cardio-accélérateur : premier neurone qui libère de l'acétylcholine sur un récepteur nicotinique, deuxième neurone qui libère de la noradrénaline sur un récepteur β_1 au niveau du nœud sinusal (tachycardie), nœud auriculo-ventriculaire (vitesse de conduction = dromotrope +) et cellules musculaires des ventricules (force de contraction = inotrope)
- Centre cardio-modérateur : premier neurone qui libère de l'acétylcholine sur un récepteur nicotinique, deuxième neurone qui libère de l'acétylcholine sur un récepteur M2 au niveau du nœud sinusal et auriculo-ventriculaire

Système nerveux sympathique

- Cœur : chronotrope +, inotrope +, dromotrope +
- Vaisseaux : vasodilatation muscles striés squelettiques, vasoconstriction cutanée
- Poumons : bronchodilatation, diminution sécrétion bronchiques
- Tube digestif : diminution motilité
- Yeux : mydriase, vision à distance
- Salive épaisse, diminution insuline, contraction des muscles érecteurs des poils
- Adrénaline, Noradrénaline, récepteurs α_1 , β_2 vs M2 et M3 pour le système nerveux parasympathique

Systèmes transdermiques

Avantages : dose et surface d'application bien définies, vitesse de libération bien maîtrisée, LP de 24h à 1 semaine, observance améliorée, concentration plasmatique + stable, pas de destruction GI ou 1^{er} passage hépatique

Inconvénients : le PA doit être actif à faible dose, bien toléré par la peau, amphiphile pour traverser la peau, PM faible, dépendance vis-à-vis de la physiologie de la peau, possibilité de métabolisation par les enzymes de la peau

Types réservoirs : film protecteur externe, réservoir liquide de SA, membre polymérique contrôlant la diffusion, adhésif sensible à la pression, film protecteur amovible.

⇒ Cinétique de libération linéaire (ordre 0), système coûteux à produire et ne pouvant pas être découpé

Types matriciels : matrice de PA (dissous ou dispersé) + polymère contrôlant la libération, film protecteur externe, adhésif, film protecteur amovible

⇒ Cinétique de libération non linéaire (ordre 1), forme coupable, moins coûteuse, possibilité de matrice adhésive

Tamoxifène : Utilisé dans le cancer du sein hormonodépendant. C'est un inhibiteur de l'aromatase qui normalement aromatise le noyau A de la testostérone pour donner de l'estradiol. Mais comme il n'y a plus d'œstrogène alors risque d'ostéoporose.

Taxoïdes Paclitaxel, Docétaxel

Obtention : aiguilles de Taxus baccata, hémisynthèse à partir de 10-DAB

Poisons du fuseau : favorise la formation des microtubules et inhibent le désassemblage en tubuline

Toxicité : hématologique, alopecie

Toxicité spécifique : neurologique, résistance (gène mdr)

Terpènes : Substance naturelle ayant un motif isoprénique en C5 comme motif de base

Traduction ARNm en protéine

L'ADN est transcrit en ARN messager dans le noyau de la cellule. Cet ARNm sort ensuite du noyau pour aller dans le cytoplasme, où il est traduit en protéine. L'ARNm se lie à un ribosome, une machine moléculaire chargée de lire le message génétique. Le ribosome recherche une séquence de départ appelée codon d'initiation (généralement AUG). Un ARN de transfert (ARNt) portant un acide aminé spécifique (la méthionine, pour AUG) se lie à ce codon grâce à son anticodon complémentaire. Le ribosome avance le long de l'ARNm codon par codon (3 bases à la fois). À chaque codon, un nouvel ARNt arrive avec un acide aminé correspondant.

Quand le ribosome atteint un codon stop (comme UAA, UAG, ou UGA), aucun ARNt ne s'y lie. Un facteur de libération se fixe au ribosome, ce qui termine la traduction. La chaîne polypeptidique est libérée : c'est la protéine. Le ribosome se dissocie.

Enfin, la protéine se replie soit spontanément, soit avec l'aide de protéines chaperonnes. Elle peut aussi subir des modifications post-traductionnelles (ajout de sucres, de groupement phosphates, ...)

UFC : Unité Formatrice de Colonies (dans le cadre des ECBU ou autres)

Ulcères gastro-intestinaux : diminution de la sécrétion acide (*IPP, antagonistes H_2 type cimétidine*), antiacides (*bicarbonate de sodium, carbonate de calcium*)

Vaccin à ARN messenger

Le vaccin contient de l'ARN messenger encapsulé dans une petite particule lipidique pour le protéger et faciliter son entrée dans les cellules du corps. Une fois dans la cellule, l'ARNm est "lu" par les ribosomes pour produire une protéine inoffensive seule, mais typique du virus. La protéine est présentée à la surface de la cellule, et le système immunitaire la reconnaît comme étrangère. Il commence alors à produire des anticorps et active des lymphocytes T pour détruire les cellules infectées. Le système immunitaire garde une mémoire de cette protéine. Si la personne est exposée plus tard au virus réel, son corps reconnaît immédiatement la protéine et réagit rapidement pour détruire le virus avant qu'il ne provoque une maladie.

Variant 5 (génétique) : classifié comme pathogène (vs 1 = bénin et 3 = inconnu)

Vinca-alkaloïdes

Inhibiteurs de la polymérisation => blocage de la cellule en métaphase

Extraits de la Pervenche de Madagascar - *Catharanthus roseus*

Exemples : Vincristine, Vinblastine

Toxicité : neurologique, hématologique

Virus

Structure composée :

- Génome (ARN ou ADN)
- Protéines (capside) icosaédrique, hélicoïdale
- Lipides (enveloppe) non obligatoire

Voie inhalée

Avantages : action locale ou systémique, pas de 1^{er} passage hépatique, action rapide

Désavantages : nombre de barrières avant alvéole, pertes, instabilités des dispersions, mauvaise reproductibilité

Valve doseuse : coordination main-bouche requise, beaucoup d'utilisation incorrecte

Zwitterionique : solubilité dans l'eau, stabilité à pH physiologique, bonne diffusion tissulaire => meilleure biodisponibilité