

PHARMACOLOGIE

Médicaments en pneumologie

--> les bronchodilatateurs , les corticoïdes inhalés et les médicaments du sevrage tabagique.

I. L'asthme:

- maladie inflammatoire chronique des voies aériennes
- considérée comme **une réponse exagérée à des antigènes** ou à d'autres stimuli (plurifactorielle : car on ne connaît pas vraiment le mécanisme réel)
- Il y a plusieurs types d'asthmes
- Les médicaments développés contre l'asthme, ne vont pas guérir mais soigner et améliorer la vie de ces patients. Ils découlent toujours au départ du mécanisme de compréhension de la maladie (logique ^^)

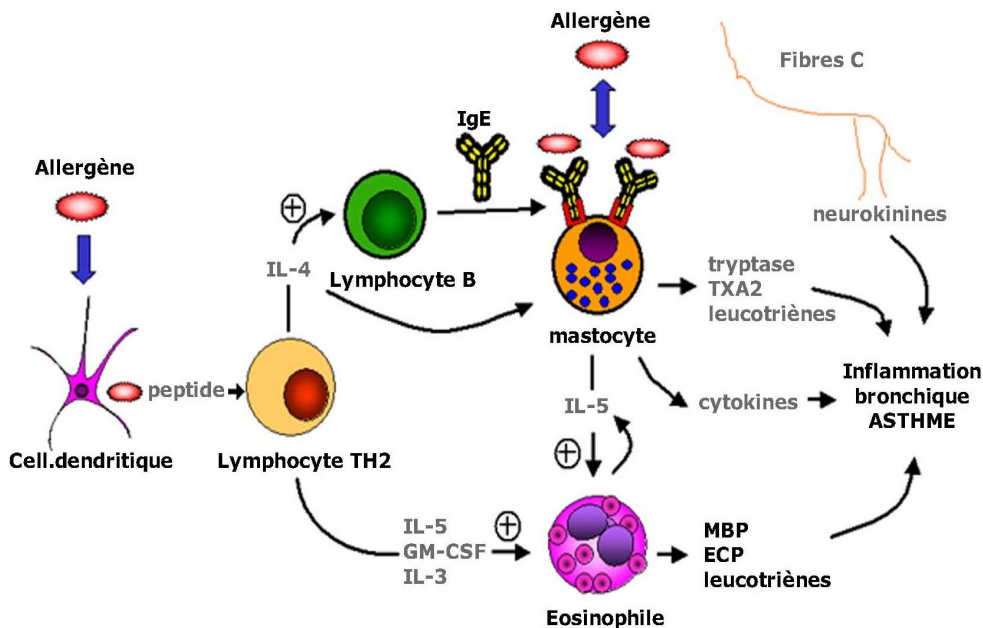
A. Épidémiologie :

Entre 2.5 et 3 millions d'asthmatiques en France

- > 2000 décès/an en France par asthme
- 1 sur 3 asthmatiques est mal ou insuffisamment traité
- Grosse pathologie fréquente chez l'enfant

B. Physiopathologie de l'asthme:

(ne tombe pas à l'examen , en pharmacologie il y a des choses qui sont importantes à savoir donc on va pas tout retenir aujourd'hui . On va revoir ces médicaments dans notre vie ultérieure de médecin et dans les stages . C'est juste pour nous expliquer un petit peu comment ça fonctionne)



Il y a un allergène ? (on ne sait pas lequel) qui va entrainer une série de mécanismes physiopathologiques qui va aboutir a une **inflammation chronique des bronches** et qui va déclencher l'**asthme**.

Ca evolue par crise et puis **après il y a toujours une inflammation chronique de fond** qui par moment qui va s'aggraver et donner des crises d'asthme.

Comment ça fonctionne ?

--> une action au niveau des cellules dendritiques
 - puis active les lymphocytes T , B --> secretion de pas mal
 - interleukine 4 pour le LT et
 - d'IgE pour le LB
 qui s'accrochent sur les mastocystes et l'activent mais il peut être directement activé par les allergenes . --> Ca aboutit à la secretion de plusieurs produits inflammatoires (facteurs de croissance , des cytokines , des prostaglantines, leucotrière, tryptase TXA2) et

- ces substances se fixent sur leurs sites

--> **Donc , on va avoir des médicaments qui vont agir à ce niveau là de la physiopathologie de l'asthme.**

- Les eosinophiles qui sont de grandes cellules responsable de pas mal de phénomènes allergiques qui va liberer des protéines: **les granules protéiques** (leucotrière) aboutissant à l'inflammation bronchique (asthme) entrainant la

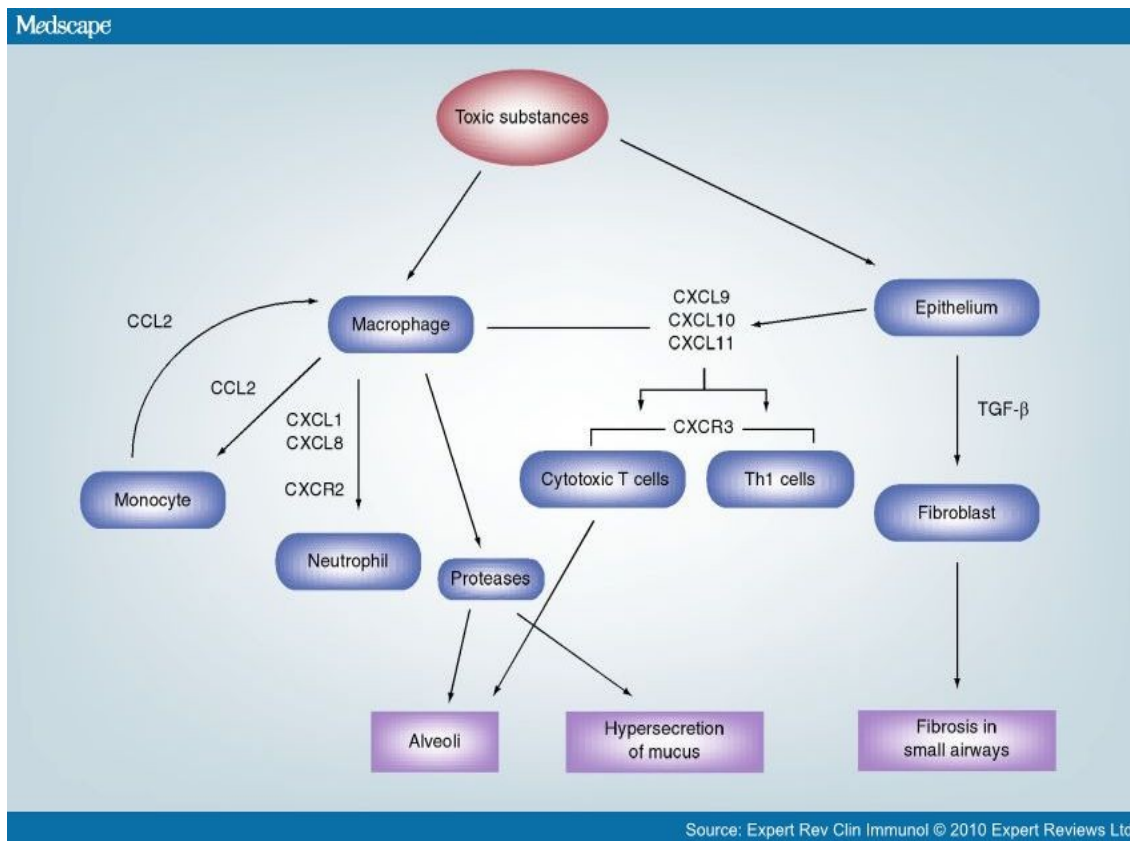
contraction exagérer des bronches qui normalement se contractent de manière naturelle permettant les échanges de l'air .

Les médicaments que l'on a aborder vont avoir une action à la fois dans l'asthme et la BPCO.

II. La BPCO:

principale agents responsable :

- tabac et autres toxines et
- des maladies professionnels



- et qui vont activer les neutrophiles , les monocytes. Ils vont aussi agir par le biais de l'épithelium qui va entrainer la secretion d'un facteur de croissance : le TGF-β et qui lui va **aboutir à une fibrose des voies aériennes**

--> **Donc la BPCO**: c'est la **fibrose des voies aériennes , des petites bronchioles + secretion de mucus exagéré** (il y a aussi destruction des alvéoles)(par ce biais là) --> **obstruit la bronche**

Comme on n'a pas forcément les mêmes mécanismes et on aura pas les mêmes médicaments dans les 2 pathologies .

III.LES BRONCHODILATEURS:

(*logique qu'on bronchodilate car asthme c'est une bronchoconstrictions par principe*)

3 grandes classes :

- agoniste beta 2 adrenergiques
- théophylline (vieux médicament et qui a été le vrai médicament pratiquement mis sur le marché pour l'asthme : 1930)
- anticholinergique ou antagoniste des récepteurs muscariniques

(*nom barbare qui dans la pratique d'après on a oublié les mécanismes d'action on sait vaguement que ça fonctionne comme ça : mais nous à notre niveau on va nous intéresser aux mécanismes d'actions .*)

A.les agoniste beta 2 adrenergiques:

1.rappel du système sympathique :

Transmission assurée par **des neuromédiateurs noradrénaline** : précurseur métabolique de l'adrénaline qui vont agir au niveau des :

-récepteurs adrénergique : qui sont au nombre de 9

-Alpha 1 et 2 couplés au protéine G:

→ **Rôle important dans le contrôle du tonus vasculaire et donc de la PA**

Ils sont Présents dans les cellules musculaires lisses (vx sanguins ,voies respiratoires, tractus digestif et génital et donc où ils ont contraction musculaire)

- **récepteurs beta** :(qui vont nous intéresser)

--> 3 sous types:

- **Béta 1**: prédominant au niveau du cœur → Augmentation de la fonction contractile (augmente la contraction ventriculaire), et du rythme cardiaque

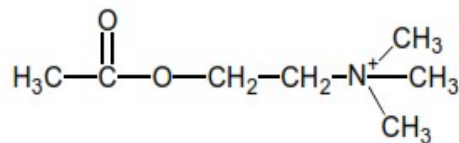
Remarque : important car on va voir que les médicaments sont ciblés mais ne sont pas forcément exclusivement ciblés sur un récepteur et parfois le fait de connaître cette pharmacologie un peu fondamentale va permettre d'abord de poser les bonnes indications et après d'en connaître un peu les effets indésirables (EI) dans la pratique quotidienne ultérieure.

- **Béta 2**: situés au niveau des cellules musculaires lisses (voies respiratoires, vx sanguins, tractus digestif et urogénital) **responsable de la relaxation musculaire** → c'est ceux qui vont nous intéresser: beta 2 mimétique ou agoniste

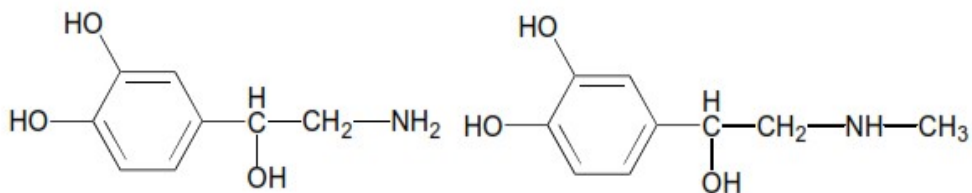
- **Béta 3**: (peu récemment connu), localisé au niveau des adipocytes entraînant stimulation de la lipolyse

NB: Il faut qu'on maintienne cette relaxation musculaire car dans asthme et BPCO on a plus au moins une contraction permanente donc on a vu des médicaments qui vont entraîner constamment la relaxation musculaire (pas facile)

Petit rappel de chimie sur les formules parce qu'on va voir que pour les médicaments agonistes , on part des précurseurs de ce qu'on connaît bien pour faire des médicaments qui ressemblent un peu à ces molécules .



Acétylcholine



Noradrénaline

Adrénaline

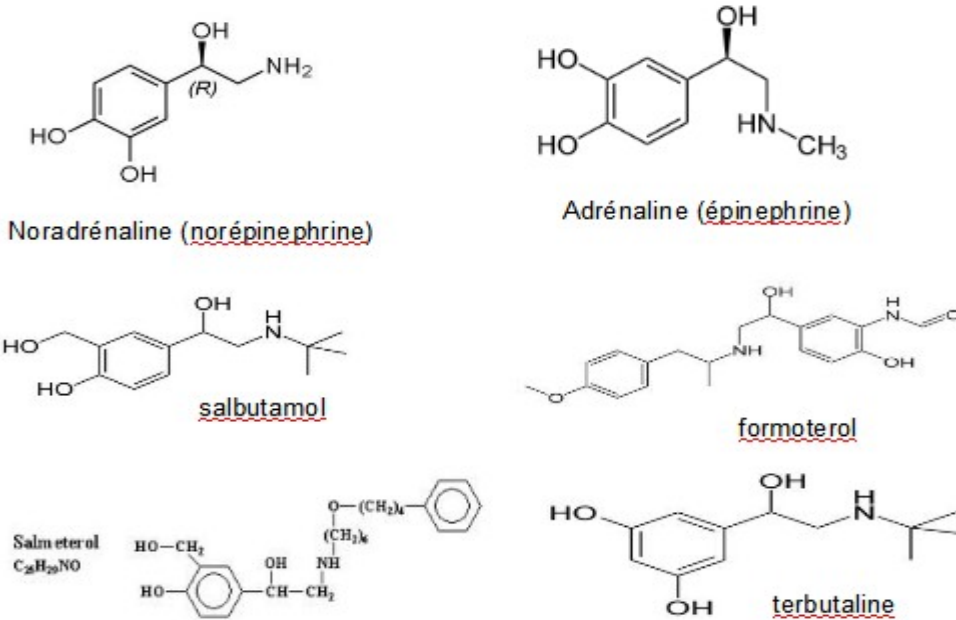
Les agonistes sélectifs beta 2 adrenergiques: (éviter d'avoir trop de fixation sur les récepteurs beta 1 et donc trop d'effets indésirables donc on les appelle les sélectifs)

2. Les différentes molécules

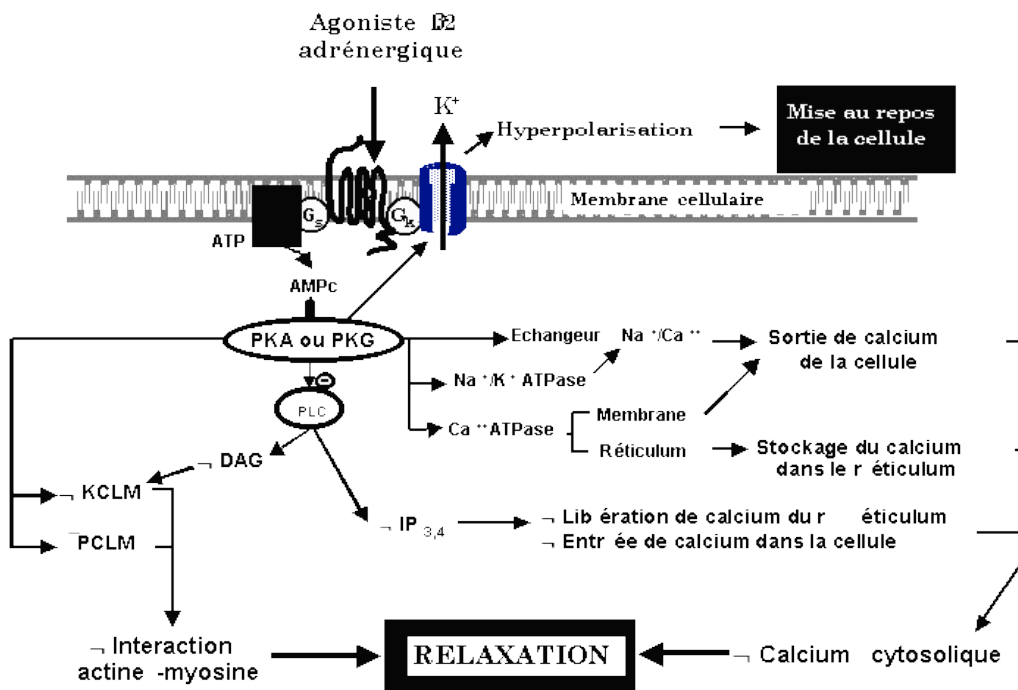
- salbutamol (le plus vieux ; nom commercial : ventoline)
- formoterol

- terbutaline (de moins en moins utilisé)
- salmétérol

--> Ils ont pris les formules des molécules des recepteurs adrénériques et ils ont modifié un petit peu les chaines et ont fabriqué des médicaments.



3. Comment ça fonctionne ?



--> Il faut qu'ils agissent de la même manière pour maintenir toujours au niveau des bronchioles une relaxation permanente :

- ils vont se fixer sur rcp beta 2 couplée à la protéine G
 - --> activer la protéine G -->
 - activer les Pka ou PKG --> libère l'AMPc et avoir une interaction au niveau de l'actine-myosine, (qui sont des fibres musculaire lisse) par le biais de ces molécules qu'on appelle les kinases à chaînes légères ou les phosphates de chaînes légères de myosine .
- Il y a aussi un échange au niveau des récepteurs des canaux calciques et sodiques qui vont permettre de sortir le calcium de la cellule et qui donc vont entraîner la production dans la cellule de potassium et de sodium entraînant la création de calcium dans le cytosol --> la relaxation musculaire . (bizarre...)

4. Les principaux effets de ce médicament :

- **relaxation bronchique** mais aussi
- **diminution de la libération d'acétylcholine** : diminue réflexe cholinergique bronchoconstricteur (l'effet de l'autre partie du système végétatif : il y a un équilibre permanent pour pas être trop bronchoconstricteur et bronchodilatateur)
- **augmentent la clairance muco-ciliaire**
--> **donc ces médicaments agissent non seulement sur la bronchoconstriction pure mais aussi diminue sur la fenêtre bronchoconstricteur**
- **inhibition de la dégranulation des mastocytes**

Autres propriétés :

Liés à la stimulation des récepteurs Béta 2 extrapulmonaires

- **effet cardiovasculaires**: *Tachycardie sinusale* (les patients qui prennent de la ventoline en excès peuvent avoir des tachycardies)
- Donc EI va limiter l'utilisation de trop forte dose
- **Tremblements des extrémités**: présence de récepteurs Béta 2 au niveau des muscles striés
 - **Effets métaboliques à doses élevées**

Pourquoi plusieurs molécules (alors que salbutamol ça marchait bien) ?

- **meilleure sélectivité pour les récepteurs Beta 2** (salbutamol et terbutaline) pour toujours approfondir le fait qu'on va spécifiquement se lier à ce récepteur là et pas à un autre.
- inhibition de leur dégradation par la COMT par la terbutaline (médicament plus du tout utilisé)
- développement basé sur des substitutions à partir de l'adre et de la noradre
- **différence dans leur durée d'action**

RQUE: Comme il y a peu de différence de sélectivité pour les récepteurs beta 2 entre eux. On a essayé d'en trouver des plus sélectifs mais **la différence entre ces molécules c'est surtout leurs durées d'action !!**

NB: pourquoi c'est important la durée d'action ?

--> **selon le type d'état**, par exemple, si on prend un médicament pour une pathologie aiguë il faut qu'il soit actif très rapidement à la limite si il dure pas trop trop longtemps c'est pas très grave on peut reprendre une dose.

Mais il faut prendre un traitement de fond que l'on prend tous les jours pour une pathologie chronique , permettant ainsi de diminuer le nombre de prises, par une plus longue durée d'action .

→ d'où le fait que plusieurs molécules soient développées .

Donc :

Salbutamol: durée d'action courte et élimination rapide (ventoline)

Formotérol, salmétérol, indacatérol:

- substitution de plus en plus importante dans la chaîne aliphatique → ce qui permet de garder le médicament plus longtemps au niveau des récepteurs de manière qu'il s'en aille plus lentement

- Puissance d'action plus importante pour formotérol/salbutamol

- Durée intermédiaire pour formotérol

- Longue durée d'action pour salmétérol

- Indacatérol: durée d'action la plus longue

| | Salbutamol 100µg | Formoterol 100 µg | Salmeterol 25-50 µg | Indacatérol 150µg |
|---------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| Délai d'action | Quelques minutes | 1 à 3 minutes | 15 minutes | 5 minutes |
| Durée d'action | 4-6h | 12h | 12h | 24h |

→ On joue sur la pharmacocinétique du médicament donc leur élimination (valable pour tous les médicaments) de manière à diminuer le nombre de prises: il vaut mieux prendre qu'une prise d'un médicament plutôt que 4: **meilleurs effets et meilleure observance**

Quelques noms de spécialités (diapo pas à apprendre)

| <u>Salbutamol</u> | Formoterol | Salmeterol | indacatérol |
|------------------------|-----------------------|------------|-------------|
| Ventoline® | Asmelor® | Serevent® | Onbrez® |
| Airomir® | Atimos® | | Oslif® |
| Asmasal® Génériques | Foradil® Formoair® | | |

NB: foradil: le plus ancien donc le chef de file sur le marché
Onbrez sortie en 2010.

remarque : donc l'interet du medicament c'est que **ca agisse au profond du poumon** et qu'il ne s'arrete pas un petit peu avant donc c'est la voie inhalée pour les agonistes adrénériques mais pas pour tous. Le medicament passe plusieurs étapes .

| | Nom | Division | Diamètre (mm) | Combien ? | Surface de section (cm ²) |
|--------------------|-----------------------|----------|---------------|-------------------|---------------------------------------|
| Zone de conduction | Trachée | 0 | 15-22 | 1 | 2,5 |
| | Bronche souche | 1 | 10-15 | 2 | ↓ |
| | Bronches plus petites | 2 | 1-10 | 4 | |
| | | 3 | | | |
| | | 4 | | | |
| | | 5 | | | |
| | | 6-11 | | 1×10^4 | |
| Zone d'échange | Bronchioles | 12-23 | 0,5-1 | 2×10^4 | 100 |
| | Alvéoles | 24 | 0,3 | 8×10^7 | 5×10^3 |
| | | | | $3-6 \times 10^8$ | $> 1 \times 10^6$ |

5. Voie inhalée:

-Avantage:

- doses efficaces et donc diminution du risque d'Effets indésirables
- Délai d'action plus rapide donc comme si on prenait le médicament en sublinguale → ça va plus vite que si passe le tractus digestif.

-Taille des particules :

- Pour qu'elle soit optimal doit mesurer entre 2-5 μ MAD (mass médian aerodynamic diameter) → Car les particules plus grandes restent dans les voies aériennes supérieures, elles ne vont pas aller en profondeur et les particules plus petites restent en suspension et sont exhalées

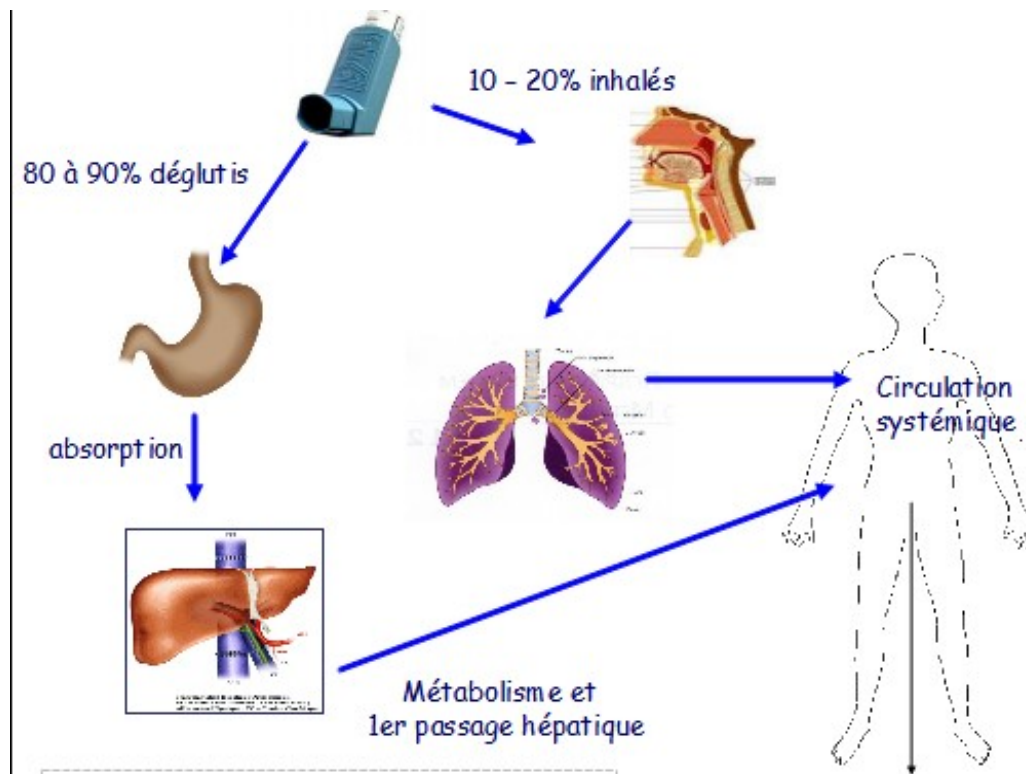
Il faut surtout expliquer au patient comment ça fonctionne : il y a plusieurs dispositifs : le jour ou on prescrit on se renseigne , on regarde et on explique.

-Rôle du nouveau gaz propulseur:

- Hydrofluoroalkane (HFA) qui aide à permettre d'administrer très profondément des particules très petite voisine de 1

--> Progrès donc dans la durée d'action (permet de limiter le nombre de prises)
+ dans le véhicule du médicament qui est le gaz propulseur donc permettant d'avoir des particules petites qui vont aller très profond . (pas toujours vrai dans la vraie vie)

Par exemple avec le salbutamole :



Seulement entre 10/20 % sont inhalés le reste est dégluti: il faut donc vraiment que ça soit bien fait parce que si le patient fait mal la manoeuvre il aura très peu de médicament donc toujours leur demander comment ils administrent le produit s'ils se plaignent d'inefficacité. Ça passe par l'oro-pharynx:

- arrive poumon.
- l'autre est dégluti et absorbé, arrive au niveau du foie pour les médicaments qui sont métabolisés par le foie: **Effet de premier passage hépatique** (métabolisé assez rapidement)

--> **bien qu'il soit in situ il y a quand même un passage systémique même s'ils sont inhalés :- (donc risque d'effet indésirable lié au produit en tant que tel !!**

c'est pas parce que le produit est inhalé qu'il a zéro effet , zéro passage systémique !!!

5. Quel mode d'administration ?

- **injectable** pour terbutaline, salbutamol; les autres non ils sont spécifiquement inhalés

- **inhalés** : délivrance des médicaments dans les voies aériennes

sous quel forme ?

--> poudres avec le pchite, elle passe , mais c'est irritant pour le patient, souvent ils se plaignent car c'est pas agréable mais pas besoin de gaz propulseur

--> suspensions et solutions forcément il faut un gaz propulseur pour que ca parte.

Comment?

- Inhalateur pressurisé: présence de gaz propulseur

- Chambre d'inhalation : réduction de la vitesse des particules et augmentation de la proportion du médicament inhalé (utilisé chez les enfants)

- Poudre inhalée: c'est la turbulence de l'air qui va dispersée la poudre (les patients se plaignent un petit peu de sécheresse par rapport aux autres)

Résumer :

Ces médicaments : agonistes adrénergiques spécifiquement selectifs pour ce recepteur beta-2 présent:

- au niveau de la cellule musculaire bronchique qui entretient une bronchodilatation (on va dire quasi permanente) en diminuant aussi le reflexe bronchoconstricteur.
- Produit exclusivement inhalée sauf injectable pour terbutaline et salbutamol
- possibilité d'avoir des médicaments qui sont à longue durée d'action qui vont permettre d'avoir moins de doses.
- Les particules plus petite : gaz propulseur (dernier étant l'ombrex) en voie de developpement qui permet de faire pénétrer les particules de produit au niveau des bronches .

Si on sait déjà ça c'est bien.

B. Théophylline :

1. Autres possibilités d'augmentation des transmissions adrénérgiques: la théophylline

- 1ère utilisation : 1930
 - Effet bronchodilatateur ?
 - Potentialisation des voies de signalisation associées aux récepteurs
 - Inhibition faible de la phosphodiesterase
 - augmentent le taux d'AMP cyclique intracellulaire + Potentialise l'effet de la stimulation endogène des récepteurs bêta adrénérgique
 - agit aussi un peu comme les agonistes beta 2 selectifs mais **n'est pas du tout sélectif** . C'est un médicament qui a longtemps marché mais qui n'est plus beaucoup utilisé (peut être pour des vieux patient qui sont bien équilibrer .)
C'était un traitement de fond on s'imagine bien que la théophylline n'est pas un traitement de la crise d'asthme. Avant quand on avait pas tout ça on avait les corticoïdes pour la crise d'asthme.
 - Donc ce serait **un antagoniste des récepteur adenosine responsable des effets cardiaques?** → Car la théophylline a un gros problème c'est qu'elle est **très très tachycardisante**: donc on a souvent des patients limités par la posologie par l'action au niveau du cœur
- on voit bien le **manque de sélectivité du médicament**
- action inflammatoire ? pourquoi pas : on sait que dans l'asthme il y a une partie inflammatoire
 - destruction des neutrophiles , et des eosinophiles : la aussi pareil on est pas encore très sure

2. Caractéristiques:

- **voie orale exclusivement**
- **Métabolisme hépatique**
- **Élimination rénale** (7 à 13% sous forme inchangée → donc moins de risque de toxicité par une insuffisance rénale)
- **Demi vie d'élimination variable** (3h chez l'enfant – 9 heures chez l'adulte) c'est court comme demie vie pour un médicament → donc demi-vie courte donc plusieurs prises .

C. les anticholinergiques

Les 3 éme types de bronchodilatateurs les anticholinergiques

1. Action du système parasympathique au niveau bronchique :

- médiés par l'acetylcholine , et véhiculé par le nerf vague (X)
- **mis en jeu sous l'influence de la stimulation des recepteurs dans les bronches par le tabac , le chlore, le soufre (SO₂) et d'autres produits toxiques**
- **3 types de récepteurs muscariniques M1 M2 M3 :**
 - M1: permet la transmission
 - M2: présents au niveau pré synaptique des synapses neuro effectrices, stimulés par l'Ach et après il y a une espèce feed back : inhibent sa libération
 - **M3: post synaptiques et engendrent les effets de l'Ach:** (donc c'est ceux qui vont nous intéresser) : Bronchoconstriction au niveau pulmonaire + Vasodilatation périphérique.

Rappel : ici comme ça favorise la constriction il faut qu'on soit des antagonistes : Donc anti-cholinergique

2. Les anticholinergiques:

- **atropine : 1 er anticholinergique** extraite de la balladone (découverte en 1831)
mais a beaucoup d'EI (secheresse de la peau , buccale, rétention d'urine, confusion ...)
avec des recepteurs qui sont un peu partout dans l'organisme.
Donc c'est pas très sympa de soigner la crise d'asthme par l'atropine **car trop d'EI** qui limite automatiquement la posologie et donc l'efficacité.
--> Donc on a des chercheurs qui se sont penchés sur le problème et qui ont développés les mêmes molécules:

- la premières c'est : **ipratropium bromure** --> qu'on appelle l'ATROVEN
- **tiotropium bromure** --> SPIRIVA et plus récemment le spiriva respimat (uniquement parce que l'on a changé le mode d'administration)
- **L'oxytropium bromure** --> Tersyngat qui a atterri sur le marché (92/93) qui n'a pas été poursuivi il n'est plus sur le marché actuellement.

Le problème c'est que ces produits c'est qu'ils sont antagonistes mais **pas forcément spécifique du M3** (ça aurait été sympa qu'ils soient spécifique que du M3 : parce que c'est que lui qui nous intéresse dans l'asthme et la BPCO)

sauf le **tiotropium** qui se dissocie plus lentement du M3 (donc durée d'action plus longue (rire très bizarre)) donc un peu plus spécifique du récepteur muscarinique M3 responsable de la bronchoconstriction .

3. Propriétés des anticholinergiques :

- **bronchodilatateurs** (normal --> but du médicament)
- **inhibition partielle du bronchospasme**
 - prédominante sur les bronches de plus de 2 mm de diamètre: donc pas sur les bronchioles (0,5/1 mm)
 - **plus efficace sur les formes irritatives de l'asthme**
 - il y aurait un éventuel effet d'inhibiteur de la dégranulation des mastocytes
 - **pas de modification significative des sécrétions bronchiques**

4. Délai et durée d'action:

- **Délai d'action :30 à 60 minutes --> pas de médicaments de la crise**
 - mode d'administration inhalés comme les agonistes beta 2 adrénergiques
- **Durée d'action :**
 - Ipratropium: 6 à 8 heures --> 3 à 4 prises par jour (contraignant car souvent autres médicaments associés)
 - (oxitropium 12h: retiré du marché)
 - tiotropium :> 24 heures → 1 seule prise par jour

longue durée d'action --> longue demi-vie d'élimination --> moins de prises !!

Ces médicaments ils peuvent être associés à d'autres classes qui sont les corticoïdes inhalés .

IV. LES CORTICOÏDES INHALES :

différent de la cortico thérapie per os bien que dans l'asthme certains patients vont avoir un asthme corticodépendant.

--> Ils ne sont pas bronchodilatateurs

pourquoi on les développer ?

- pour que ça aille directement dans les bronches +
- on met moins de doses car va directement au niveau du site (car inhalé) car dans le cortico thérapie il y a de nombreux effets indésirables surtout au long terme et la on va aggraver notre pathologie chronique donc on verra des patients qui auront plus de complication de la cortico-thérapie que de leur maladie

A.Généralité :

- **Hydrocortisone sécrétée par le cortex surrénalien** --> donc donner sous forme orale et pas sous forme inhalée
--> donc on a fallu trouver des moyens chercheur se sont penché dessus et ils ont substituer au niveau de la position 17 alpha de la molécule d'hydrocortisone.
--> **Molécules peuvent être utilisables en inhalation**
- Malgré que l'on ait modifier la molécule et que c'est sous forme inhalée ça reste des médicaments qui ont une **grande puissance anti inflammatoire**

--> **Donc ces médicaments agissent sur le versant inflammatoire des pathologies chroniques que sont l'asthme et la BPCO**

B.plusieurs molécules :

--> budésonides , béclo méthasone , fluticasone

Rque: facile à retenir :

- les agonistes beta 2 ça fini en -ol (salbutamol, ...)
- les corticoïdes inhalés fini en -one (sauf budésonides)

(il faut qu'on sache reconnaître les principaux principes actifs même si on oublie cette année , on les reverra l'année prochaine et quand on est dans les services il faudrait s'intéresser aux médicaments aussi car on a des responsabilités dans la prescription ^^)

C. Mécanisme d'actions

-1er étape:

→ fixation sur récepteurs intra cytoplasmique aux glucocorticoïdes les GC
Grandes affinités donc activité anti inflammatoire importante à faibles doses locales (ça va directement dans les bronches)

-2eme étapes :

--> Activation des récepteurs GC, leur translocation intranucléaire ça va inhiber des facteurs de transcription --> **donc on aura une diminution progressive de la production de médiateurs inflammatoires :**

- Cytokines
- Cyclo oxygénases
- NO synthase

→ donc finalement on retrouve un petit peu dans la cellule de départ tous ces médiateurs inflammatoires qui pérennise en fait la reconstruction **donc il faut toujours agir pour ces pathologies là sur le versant constricteur et versant anti-inflammatoire .**

D.Effets corticoïdes sur les voies aériennes :

- sur la cellule inflammatoire :

- **diminution des eosinophiles avec augmentation de l'apoptose** car on a vu au départ que les eosinophiles jouent un rôle important dans les problèmes de l'asthme
- **diminution des cytokines** (produit de l'inflammation)
- **diminution des macrophages**

- au niveau de la structures cellulaire

- **augmentation des récepteurs beta 2 adrénergiques** : jouer la dessus --> action qui se complète des agonistes beta 2 bronchodilatateurs et les corticoïdes et on les met ensemble au lieu de changer, on revient
- **diminution de la sécrétion de mucus**

Donc le mécanisme d'action peut être relié à la pratique .

Donc de savoir comment le médicament fonctionne on peut développer d'autres molécules déjà parce que on sait comment ça agit et après une fois les molécules développées et une fois que l'on a raffiné ce mécanisme d'action on peut à la limite où développer d'autres molécules où les associer (il faut bien sûr qu'ils soient complémentaires)

E.Efficacité:

--> **plus ces médicaments ont une affinité pour les récepteurs GC plus ils auront une puissance inhibitrice des facteurs de transcription .**

Dans l'affinité on va dire que :

la fluticasone > béclométasone > budésonide

Mais en fait en pratique l'efficacité est égale mais après on va avoir des patients qui vont agir de manière individuelle --> prescription individuelle (risque que ça marche pas bien sur un patient)

- Fraction inhalée agissant au niveau pulmonaire mais **la aussi il y a un passage systémique** :
 - on a une absorption locale au niveau alvéolaire :
 - mais la fraction déposer au niveau de l'oropharynx est déglutie et absorbée sous forme active --> donc passage systémique (moins importante lors d'utilisation de chambre d'inhalation)
- Pour le fluticasone et le budésonide on a un fort passage hépatique --> forte métabolisation.
- Pour le béclométasone : c'est une **prodrogue** qui relargue le corticoïde actif au niveau pulmonaire après clivage de la fonction esther par une estherase (on a vraiment essayer de faire en sorte que le produit actif soit au niveau de la bronche donc peut être moins d'effets indésirables.)

Mais:

Même si inhalées il y a toujours un passage systémique donc EI !! (à ne pas oublier)

F.molécules commercialisées :(les suspensions, les solutions...)

x budésonide :

- Pulmicort ® (le plus ancien) suspension pour inhalation par nébuliseur
- Pulmicort ® turbuhaler
- Novopulmol novolizer® poudre pour inhalation
- Génériques

x béclométasone:

- Bécotide® solution pour inhalation avec gaz propulseur (norflurane) (ancien)-
- Qvar® autohaler avec gaz propulseur
- Génériques.....

rappel : on a un gaz propulseur qui est le HFA qui permet de faire passer des particules minuscules au niveau pulmonaire et là il n'y en a pas au niveau des corticoïdes inhalées .

– fluticasone

- Sérétide® poudre et suspension pour inhalation
- Flixotide® poudre et suspension pour inhalation
- Génériques...

Pas très compliqué on a 3 classes^^

→ **Ce qui diffère souvent en fait c'est le mode d'administration.**

Maintenant ce qui est bien dans les monographies des médicaments on montre tous les schémas pour pouvoir expliquer au patient (dans le vidal)

REMARQUE: Association des bronchodilatateurs et les corticoïdes inhalés :
c'est l'activation des corticoïdes inhalés qui active et augmente le nombre des beta 2:

- Formoterol + budésonide = Symbicort®
- Béclométhasone + formoterol = Formodual®.....

V.Medicaments du sevrage tabagique :

Le mieux c'est de faire sans rien ^^

les médicaments c'est une partie intime du sevrage tabagique , il y a aussi une prise en charge psychologique , psychothérapeutique qui rentre en compte dans ces médicaments

Apport de nicotine :

- comprimés sublinguaux
- comprimés à sucer
- Gommages et pastilles
- dispositifs transdermiques

Antidépresseur : bupropion

Varénicline

A. Récepteurs nicotiques :

les musculaires : (nous interesse peu pour le sevrage tabagique)

- 2 sites de liaisons pour l'acétylcholine
- ouverture du canal sodique
- contraction des muscles squelettiques

les neuronaux :

- localisés dans plusieurs aires corticales (principalement système mésolimbique dopaminergique)

NB: la dopamine est le neuromédiateur de la récompense , de la gaieté (donc pour l'avoir soit on fume, soit on joue ...)

- ces récepteurs ont de nombreuses sous unités
- Affinité variable de l'Acétylcholine
- par le biais de l'ouverture du canal sodique les neuromédiateurs sortent de la cellule.
- Ces récepteurs impliqués dans les fonctions cognitives : ils améliorent la mémoire (à ce qui paraît le tabac améliore la mémoire ;-)

B. Agonistes des récepteurs nicotiques neuronaux :

- nicotine: alcaloïdes du tabac : (le mec qui a découvert le tabac s'appellait Jean Nico !!)

- **a dose faibles:** effet stimulant , elevation de la PA , libération d'adrenaline, diminution de l'appétit (ceux qui s'arrete de fumer prennent des kilos) , effet paradoxal sur le rythme cardiaque tachycardie ou bradycardie

- **dose élevée :** apparaissent des effets de tremblements , nosées, vomissement

-La varénicline (Champix)

- affinité et selectivité élevées aux récepteurs nicotiques neuronaux à l'ach alpha 4 et beta 2 (si on n'oublie ca c'est pas très grave)
- Ce qui est important c'est l'**agoniste partiel** : effet suffisant pour soulager les signes du besoin de fumer
--> *But : c'est permettre au patient d'avoir un besoin de fumer qui disparaît au fur et à mesure*
- **-action antagoniste** : suppression de la liaison de la nicotine aux récepteurs alpha 4 , beta 2 donc --> reduire les effets de récompense (c'est progressif)

Autres médicaments : Bupropion ZYBAN:

- **inhibiteurs sélectif de la recapture neuronale des catécholamines**
(noradrénaline et dopamine)
- Utilisé aux USA depuis très longtemps comme antidépresseur
- action minimale sur la recapture de la sérotonine
- mécanisme pas connu
- médicament qui donne pas mal de problèmes de suicide

Si on oublie comment ils fonctionnent c'est pas très grave , ils faut savoir qu'ils existent ou qu'ils ont existés.

NB : si on prend de la nicotine sous forme de patch ou oral il faut pas fumer parce que on augmente considérablement le taux de nicotine

On met au départ le patch en forte dose et on diminue progressivement les doses pour se déshabituer. On remplace la cigarette par le patch de nicotine