

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1994



THESE N° 30

**LES DERIVES  
DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE  
EN THERAPEUTIQUE**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 1994*

par

**Olivier BERGER**

né le 21 Avril 1968 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur BUXERAUD .....	<b>PRESIDENT</b>
Monsieur LAGORCE, <i>Maître de Conférences</i> .....	<b>JUGE</b>
Monsieur BLONDEAU, <i>Docteur en Pharmacie</i> .....	<b>JUGE</b>

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY  
ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	MICROBIOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
GUICHARD Claude	TOXICOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
NICOLAS Jean Albert	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A la mémoire de mon père,

Je dedie ce travail,

A ma mère,

A mes grand parents,

qui ont su me soutenir et m'encourager  
tout au long de mes études.

A Stéphanie, avec tout mon amour

A Michel, pour sa gentillesse, et son aide

A Isabelle, Caroline et Arnaud, pour leur amitié

A toute ma famille

A tous mes amis

A Fifi

*A Monsieur le professeur BUXERAUD*

*Professeur des universités de Chimie Organique,  
Chimie Thérapeutique*

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence  
de ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude  
pour l'aide que vous nous avez apportée lors de la  
réalisation de cette thèse.

Soyez en remercié et assuré de notre profond  
respect.

*A Monsieur LAGORCE*

*Maître de conférences*

Pour votre disponibilité et votre gentillesse  
durant la réalisation de ce travail, et nos six années  
d'études,  
nous vous exprimons tous nos remerciements.

Veillez trouver ici, l'expression de notre  
reconnaissance.

*A Monsieur BLONDEAU,  
Docteur en Pharmacie*

Nous sommes très sensibles à l'amitié que vous  
nous faites en acceptant de juger cette thèse.

# PLAN

## **INTRODUCTION**

### **PREMIERE PARTIE :**

#### **GENERALITES SUR LES PROSTAGLANDINES NATURELLES**

I/ HISTORIQUE

II/ STRUCTURE

III/ BIOSYNTHESE

IV/ PHYSIOLOGIE DES PROSTAGLANDINES NATURELLE

V/ PROSTAGLANDINES ET APPAREIL RESPIRATOIRE

VI/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME NERVEUX

VII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

VIII/ PROPRIETES HEMATOLOGIQUES

IX/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME RENAL

X/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME DIGESTIF

XI/ ACTION DES PROSTAGLANDINES SUR LE METABOLISME  
GENERAL ET EFFETS ENDOCRINIENS

XII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME REPRODUCTEUR

**DEUXIEME PARTIE :**

**LES PROSTAGLANDINES UTILISEES EN THERAPEUTIQUE**

**LES PROSTAGLANDINES EN CARDIO-ANGEIOLOGIE**

I/ LA PROSTACYCLINE I2

II/ DERIVES STABLES DE LA PROSTACYCLINE

III/ ILOPROST

IV/ PROSTAGLANDINE E1 ET CARDIOPATHIES  
CONGENTALES DUCTO-DEPENDANTES

**LES PROSTAGLANDINES EN GASTRO-ENTEROLOGIE**

I/ PHYSIOLOGIE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

II/ LES MECANISMES DE DEFENSE DE LA MUQUEUSE

III/ L'ULCERE

IV/ LES DIFFERENTES METHODES DE TRAITEMENT DE  
L'ULCERE

V/ ROLE DES PROSTAGLANDINES

VI/ UTILISATION DES PROSTAGLANDINES DANS LE  
TRAITEMENT DE L'ULCERE

**LES PROSTAGLANDINES EN GYNECO-OBSTETRIQUE**

I/ PRINCIPES GENERAUX

II/ LES PRODUITS UTILISES

III/ LA MIFEPRISTONE

**CONCLUSION**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**TABLE DES MATIERES**

## INTRODUCTION

Les dérivés de l'acide arachidonique sont des molécules issues d'une famille complexe : Les eicosanoïdes.

Les prostaglandines sont majoritaires mais il convient de rattacher thromboxanes, prostacyclines, et leucotriènes.

Ces molécules sont polyvalentes, et interviennent dans de nombreux mécanismes physiopathologiques, le plus souvent en tant que médiateurs des hormones naturelles. Elles ont des propriétés diverses, contradictoires, et sont synthétisées dans tout l'organisme.

C'est ainsi par exemple que les leucotriènes sont impliqués dans l'inflammation et l'hypersensibilité immédiate, et que le thromboxane A<sub>2</sub>, produit en majeure partie par les plaquettes, est à la fois un vasoconstricteur et un puissant agent agrégant plaquettaire. A l'opposé, certaines prostaglandines ont des actions vasodilatatrices, antiagrégantes ou encore natriurétiques ou myorelaxantes.

Ces multiples propriétés ont suscité rapidement l'utilisation en thérapeutique ce qui a fait l'objet de nombreuses investigations.

Mais actuellement, les espoirs se sont vus essentiellement couronner de succès, dans les domaines de la cardiologie, la gastro-entérologie et surtout de la gynécologie obstétrique, cette dernière étant l'utilisation la plus répandue.

Il est à noter le récent retrait de plusieurs produits suite à leurs effets secondaires (enprostil), pouvant entraîner jusqu'à la mort (NALADOR 500 en IM).

A la suite de ces différents problèmes, les conditions d'utilisation et les contre indications ont été revues et modifiées.

Leur utilisation récente en association avec une anti-progestérone : la mifépristone, a permis d'atténuer leurs problèmes de tolérance et d'accroître leur efficacité.

Après une présentation générale des dérivés de l'acide arachidonique, nous étudierons leurs propriétés physiologiques puis leurs applications thérapeutiques.

**PREMIERE PARTIE :**  
**GENERALITES SUR LES PROSTAGLANDINES**  
**NATURELLES**

## I/ HISTORIQUE

L'histoire des prostaglandines débute au début du siècle en 1913, où deux français : BATTEZ et BOULET, remarquent que l'injection intravasculaire d'extraits prostatiques humains, provoque une hypotension chez le chien.

En 1920, on découvre que la sueur d'une femme pendant ses règles, contient un poison naturel capable de flétrir les roses.

En 1930, les travaux des gynécologues américains KURZOK et LIEB constatent les effets stimulants ou relaxants du liquide séminal humain sur le muscle utérin. Peu après, GOLDBATT en Angleterre et VON EULER en Suède vérifient et précisent ces observations. Le sperme a d'une part, un effet local direct de stimulation de la musculature lisse (utérus, vessie, estomac) et d'autre part, après passage dans la circulation générale, un effet vaso-dépresseur.

En 1936, Von EULER attribue une origine prostatique à ces propriétés du liquide séminal : c'est pourquoi les molécules responsables de ces effets sont appelées "prostaglandines". En réalité les prostaglandines contenues dans le sperme sont peu synthétisées par la prostate : elles le sont surtout par la paroi des vésicules séminales.

Les prostaglandines voient leur avenir prendre un tournant décisif dans les années 50-60.

Elles sont isolées par BERGSTROM et SAMUELSON de l'Institut Karolinska de Stockholm, qui découvrent la structure chimique. C'est en 1955 que BERGSTROM et SAMUELSON produisent les deux premières prostaglandines synthétiques : la prostaglandine F<sub>2</sub> α et la prostaglandine E<sub>2</sub>.

C'est au cours des années 70, qu'est mis en évidence leur rôle capital en physiologie et en physiopathologie. En 1975, on identifie le thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). En 1976, c'est le tour de la prostacycline (Pgl<sub>2</sub>), et en 1979 celui des leucotriènes (Lt).

Enfin les nombreux travaux effectués par BERGSTROM, SAMUELSON et VANE, leur ont permis d'obtenir en 1982 le prix Nobel de médecine et de Physiologie.

### III/ STRUCTURE

On appelle eicosanoïdes un vaste groupe d'acide gras à 20 atomes de carbone dérivant métaboliquement de l'acide arachidonique ou de certains acides gras insaturés de structure voisine.

Mise à part les dérivés non cyclisés issus de la voie de la lipoxgénase (leucotriènes), les eicosanoïdes se caractérisent par un cycle et deux chaînes latérales.

- Le degré d'insaturation des chaînes latérales définit la SERIE 1, 2, ou 3 du composé (1, 2 ou 3 double liaison).

- La structure du cycle définit le GROUPE du composé:

prostaglandine PG A, B, C, D, E, F

Endoperoxyde PG G, H

Prostacycline PG I

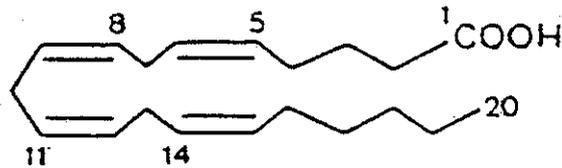
Thromboxane TX A

Les lettres alpha ou beta définissent la position dans l'espace, de la fonction OH et/ou de l'atome d'oxygène en C<sub>9</sub>.

Les dérivés de l'acide arachidonique font partie de la série 2 (deux doubles liaisons). Les classes 1 et 3 sont beaucoup plus rares dans la nature.

### 1°/ Structure de l'acide Arachidonique.

La structure de l'acide arachidonique est la suivante :



Sa dénomination exacte est :

L'acide 5, 8, 11, 14 eicosatétraénoïque

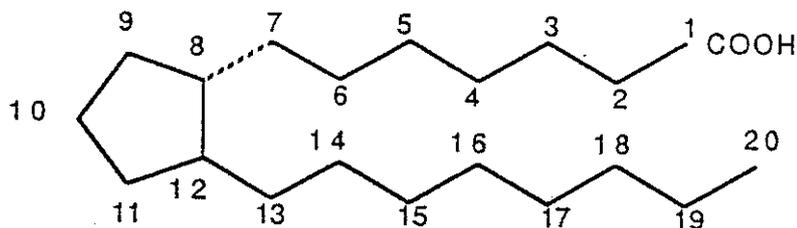
### 2°/ Structure des prostaglandines. (10)

On définit généralement la structure des prostaglandines à partir de l'acide prostanoïque (figure n°1).

Cette molécule n'existe pas à l'état naturel, elle sert uniquement de référence.

figure n°1

Acide prostanoïque

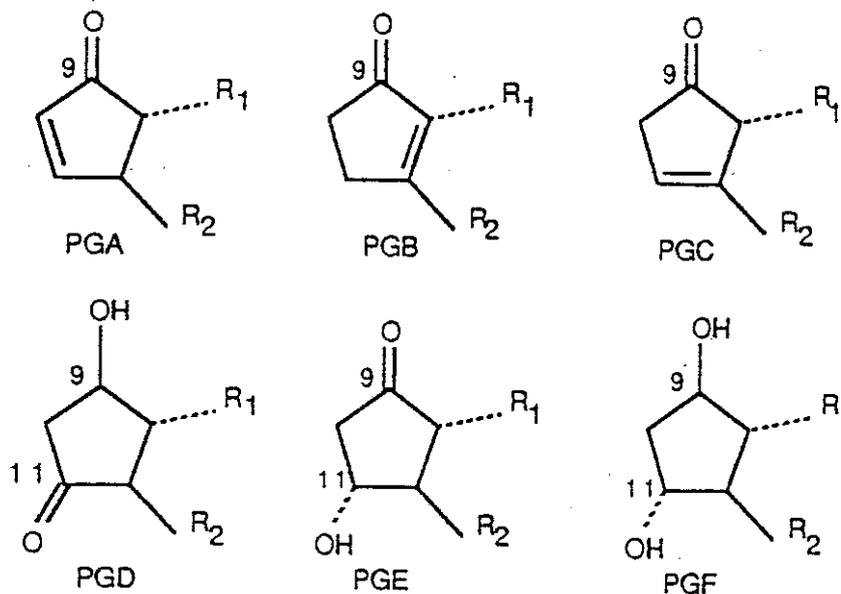


- Par convention, la chaîne latérale comportant le groupement acide est imaginé en position alpha par rapport au cycle pentagonal. (c'est à dire en dessous de celui-ci). Cette position est représentée ici par des traits pointillés. Les éléments opposés à cette chaîne sont en position  $\beta$  (traits pleins).

-La structure du cycle pentagonal détermine 6 groupes de Prostaglandines :  
A, B, C, D, E, F. (figure n°2)

figure n°2

Classes de prostaglandines



Les PG E et F constituent les Prostaglandines primaires, ce sont les plus abondantes.

La PG E doit son nom au fait qu'elle a été extraite à l'Ether

La PG F a été extraite dans un tampon phosphate (F en suédois).

Les PG A et B sont obtenues par déshydratation puis isomérisation des PGE en milieu acide (A) ou basique (B).

Ensuite les autres découlent de l'ordre alphabétique.

PG C est un isomère de PG A et B.

PG D est un isomère de PG E.

Dans la PG F naturelle le groupement hydroxyle en C<sub>9</sub> est toujours en position alpha, c'est pourquoi on parle habituellement de PG F<sub>2</sub> α.

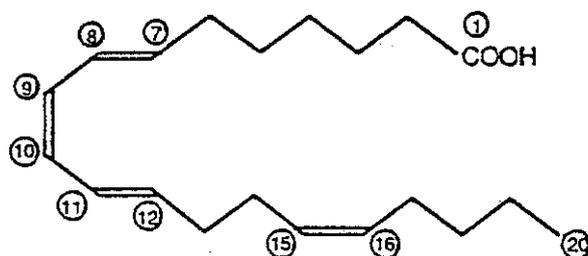
Les Prostaglandines G et H ont deux oxygènes fixés en 9 et 11 qui réalisent un pont par échange d'un liaison  $-O-O-$  entre eux. Ce sont des peroxydes (substances à degré d'oxydation très élevé) d'où leur nom d'endopéroxydes (endo fait allusion à la place du pont oxygéné dans le cycle).

Par exception, les lettres H et G désignent les deux endopéroxydes qui diffèrent entre eux par leurs substituants en 15, un groupement perhydro pour PG G<sub>2</sub> et un simple hydroxyle pour PG H<sub>2</sub>.

### 3°/ Structure des leucotriènes.

Ils sont ainsi nommés parce qu'ils ont été trouvés dans les globules blancs (leucocytes) et parce qu'ils contiennent tous un système de 3 doubles liaisons conjuguées (triène), mais ils possèdent au total 4 doubles liaisons, pour cette raison tous les leucotriènes reçoivent l'indice 4.

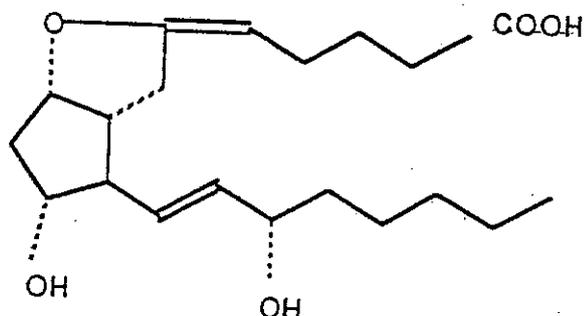
Leur squelette carboné dérivant de l'acide arachidonique est le suivant :



### 4°/ Structure des prostacyclines.

On appelle prostacyclines, des prostaglandines un peu particulières parce qu'elles contiennent un pont oxygène entre le carbone 6 (de la chaîne latérale R1) et le carbone 9 (cyclopentane). On leur attribue le nom de PG I car il s'agit en fait d'une série particulière de prostaglandines. (figure n° 3)

figure n°3

La prostacycline (PGI<sub>2</sub>)

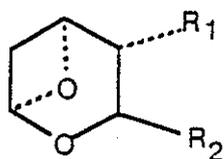
## 5°/ Structure des thromboxanes. (31)

Les thromboxanes ont été appelées ainsi parce qu'on les a trouvées d'abord dans les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) et de la présence d'une liaison oxane dans sa structure.(31)

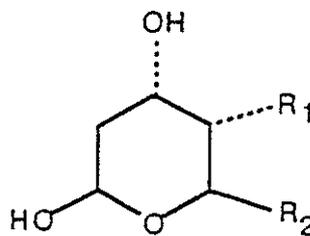
Il y a 2 séries de thromboxanes:

- Thromboxane A (TX A<sub>2</sub>) qui contiennent un second pont époxyde à l'intérieur du cycle hexagonal.
- Thromboxane B (TX B<sub>2</sub>) qui contiennent un -OH en 11.

## Les thromboxanes



Thromboxane A

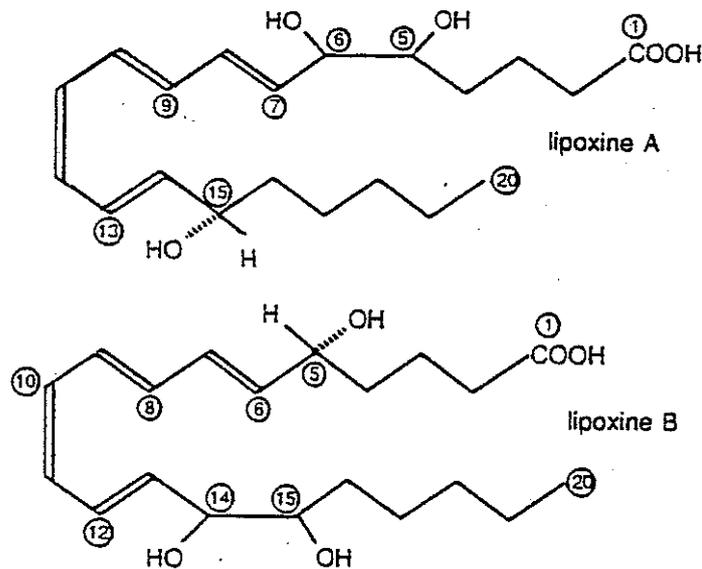


Thromboxane B

### 6°/ Structure des lipoxines. (31)

Les lipoxines de découverte récente et d'importance discutée comportent une double liaison conjuguée de plus que les leucotriènes. (figure n° 4)

figure n°4



### III/ BIOSYNTHESE

La synthèse des prostanoïdes est ubiquitaire, elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme sauf dans les hématies.

Ces prostanoïdes sont synthétisés à partir de 3 acides gras polyéthylénique:

L'acide eicosatriénoïque(ou acide dihomogammalinoléique DGLA).

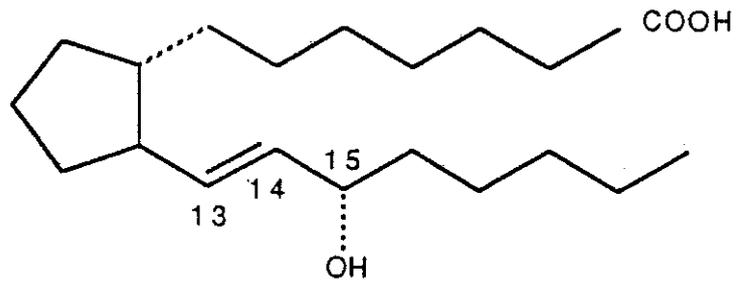
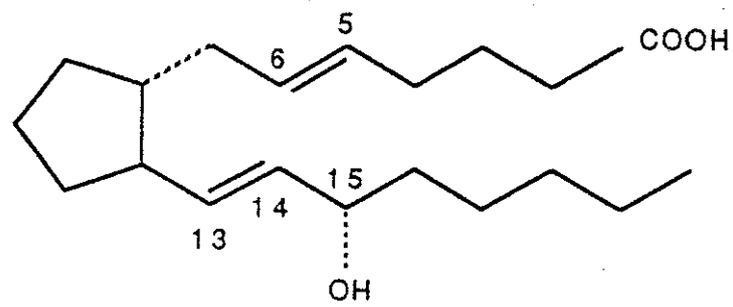
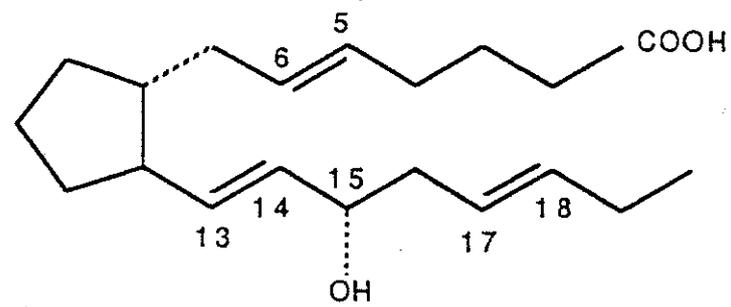
L'acide écosapentaénoïque (acide arachidonique).

L'acide eicosatétraénoïque.

Ces acides donnent naissance respectivement aux séries 1, 2, 3, des prostaglandines et dérivés. (figure n°5)

figure n°5

## Séries de prostaglandines

Série 1Série 2Série 3

Ces acides gras occupent dans les cellules une position clé puisqu'ils sont, sous forme d'esters du glycérol, présents dans les phospholipides de la membrane plasmique. Ils sont disposés de telle sorte qu'ils réagissent facilement aux stimuli extérieure à la cellule.

Les teneurs respectives des membranes cellulaires en ces 3 types d'acides gras paraissent dépendre du régime alimentaire.

Il en résulte que la majorité des prostaglandines sont de la classe 2 chez les mammifères et la plupart des populations humaines à l'exception des esquimaux qui ont des prostaglandines de la classe 3 en raison de leur régime riche en acide gras insaturés à 5 doubles liaisons.

Les principales prostaglandines et dérivés proviennent donc essentiellement de l'acide arachidonique.

La première étape de ce métabolisme est la libération des molécules d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires.

L'estérase chargée de réaliser cette hydrolyse est la phospholipase A<sub>2</sub>, elle est présente dans toutes les cellules sauf les globules rouges. Sa localisation membranaire explique qu'elle soit activée par un certain nombre de stimuli d'origine extérieure.

Il semble cependant qu'au niveau des plaquettes sanguines humaines, l'hydrolyse de l'acide arachidonique résulte plutôt des interventions successives d'une phospholipase C et d'une diglycérade lipase. (28)

La libération de l'acide arachidonique est une étape importante car "limitante" de cette biogénèse. (figure n°6)

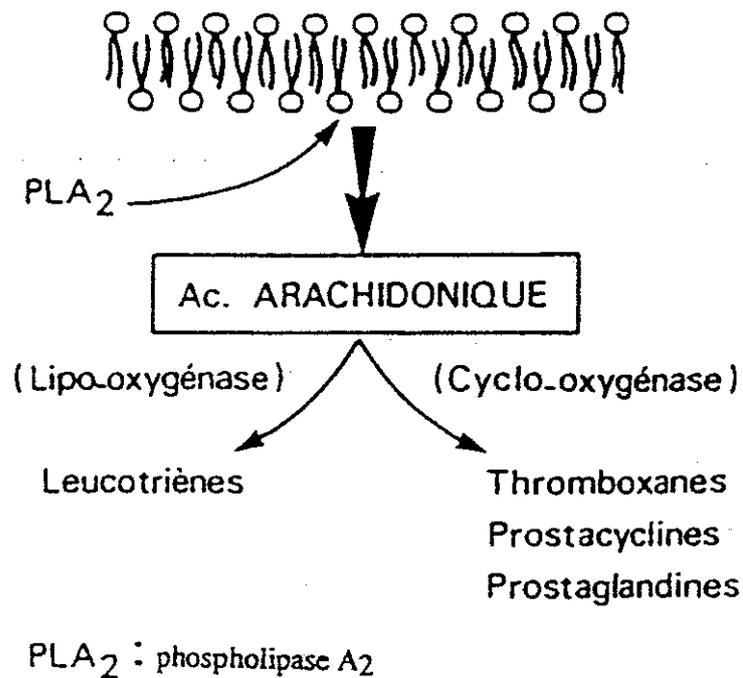
## 1°/ LES DIFFERENTES ETAPES DE LA SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

Une fois libéré, l'acide arachidonique est métabolisé selon deux grandes voies:

- La voie de la lipo-oxygénase qui conduit aux leucotriènes.
- La voie de la cyclo-oxygénase qui conduit aux prostaglandines proprement dites, aux thromboxanes, et aux prostacyclines. (figure n°6)

figure n°6

Les deux voies métaboliques de l'acide arachidonique libéré des phospholipides membranaires



### 1-1 Voie de la cyclo-oxygénase (42) (figure n°7)

Très rapidement, l'acide arachidonique présent dans le cytoplasme livre des endopéroxydes, ceci en présence de l'endopéroxyde synthétase qui est un complexe enzymatique microsomial, rencontré dans toutes les cellules de l'organisme exceptées les hématies.

Ce complexe possède deux activités enzymatiques différentes:

- Une cyclo-oxygénase qui livre tout d'abord la PG G<sub>2</sub>.
- Une peroxydase qui transforme PG G<sub>2</sub> en PG H<sub>2</sub> ensuite.

PG G<sub>2</sub> et PG H<sub>2</sub> sont des intermédiaires de synthèse très instables, leurs durées de vie n'excèdent pas quatre à cinq minutes. Mais ils sont très actifs biologiquement.

Le devenir des endopéroxydes dépend des cellules où ils sont synthétisés:

§ - Au niveau des plaquettes sanguines et des polynucléaires :

Les enzymes présentes sont surtout des isomérases, des réductases ou la thromboxane synthétase.

- La 9 isomérase livre la PG E<sub>2</sub> à partir de la PG H<sub>2</sub>.
- La 11 isomérase livre PG D<sub>2</sub>.

Ces 2 molécules sont vasodilatatrices et anti-agrégantes

Par déshydratation et isomérisation, elles peuvent aboutir aux prostaglandines A, B, et C.

- Une réductase livre PG F<sub>2</sub> α à partir de PG H<sub>2</sub> (PG F<sub>2</sub> α qui peut être aussi obtenue à partir de PG E<sub>2</sub> sous l'action d'une autre réductase).

PG F<sub>2</sub> α est contrairement aux deux précédentes vasoconstrictrice.

- La thromboxane synthétase livre le thromboxane A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>), le plus puissant agent agrégant plaquettaire naturel connu. Il est également vasoconstricteur. Mais il est très vite hydrolysé en TX B<sub>2</sub> inactif.

§ - Au niveau de l'endothélium vasculaire, du muscle lisse ou des macrophages.

La principale enzyme est alors la prostacycline synthétase, qui permet la libération de prostacycline (PG I<sub>2</sub>).

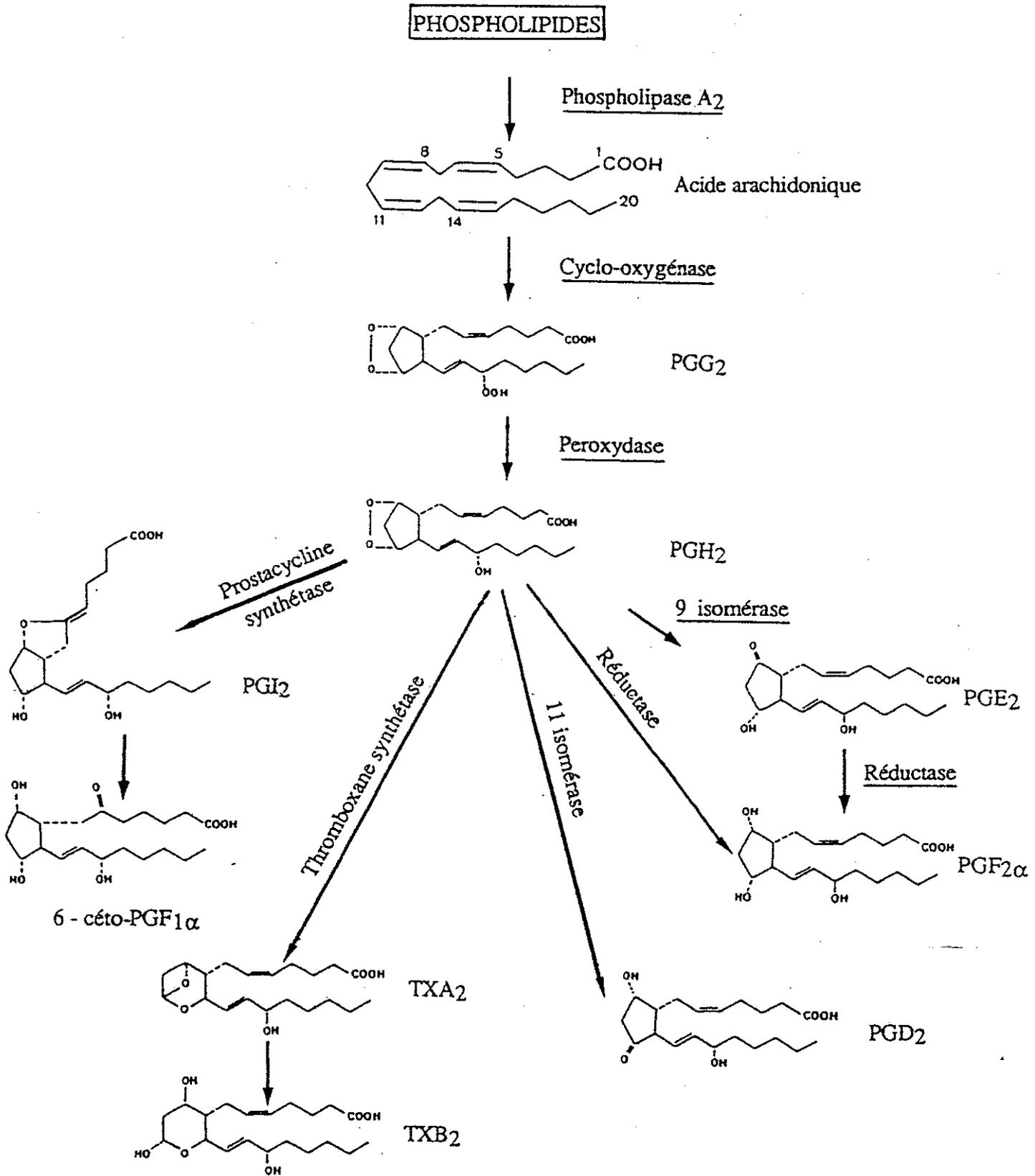
La prostacycline est un anti-agrégant et un vasodilatateur. Mais elle est instable et très vite hydrolysée en un composé inactif.

Les molécules produites à partir de PG H<sub>2</sub> sont donc très diverses, et leurs activités sont souvent contradictoires suivant leurs natures; pourtant elles sont synthétisées parallèlement. En effet, les enzymes capables de catalyser les transformations de PG H<sub>2</sub> qui viennent d'être exposées ci-avant, sont présentes au même instant dans toutes les cellules de l'organisme, exception faite des hématies. Seule leur concentration respective est propre au type de cellules, et définit l'identité de la prostaglandine majoritairement synthétisée.

Une physiologie très complexe va découler de cette production multiple, et ceci au niveau de presque tous les tissus ou organes.

figure n°7

Voie de la cyclo-oxygénase



## 1-2 Voie des lipoxygénases. (figure n°8)

Les lipoxygénases sont à l'origine des leucotriènes (LTs) et des acides hydroxyeicosatétraénoïques (HETEs).

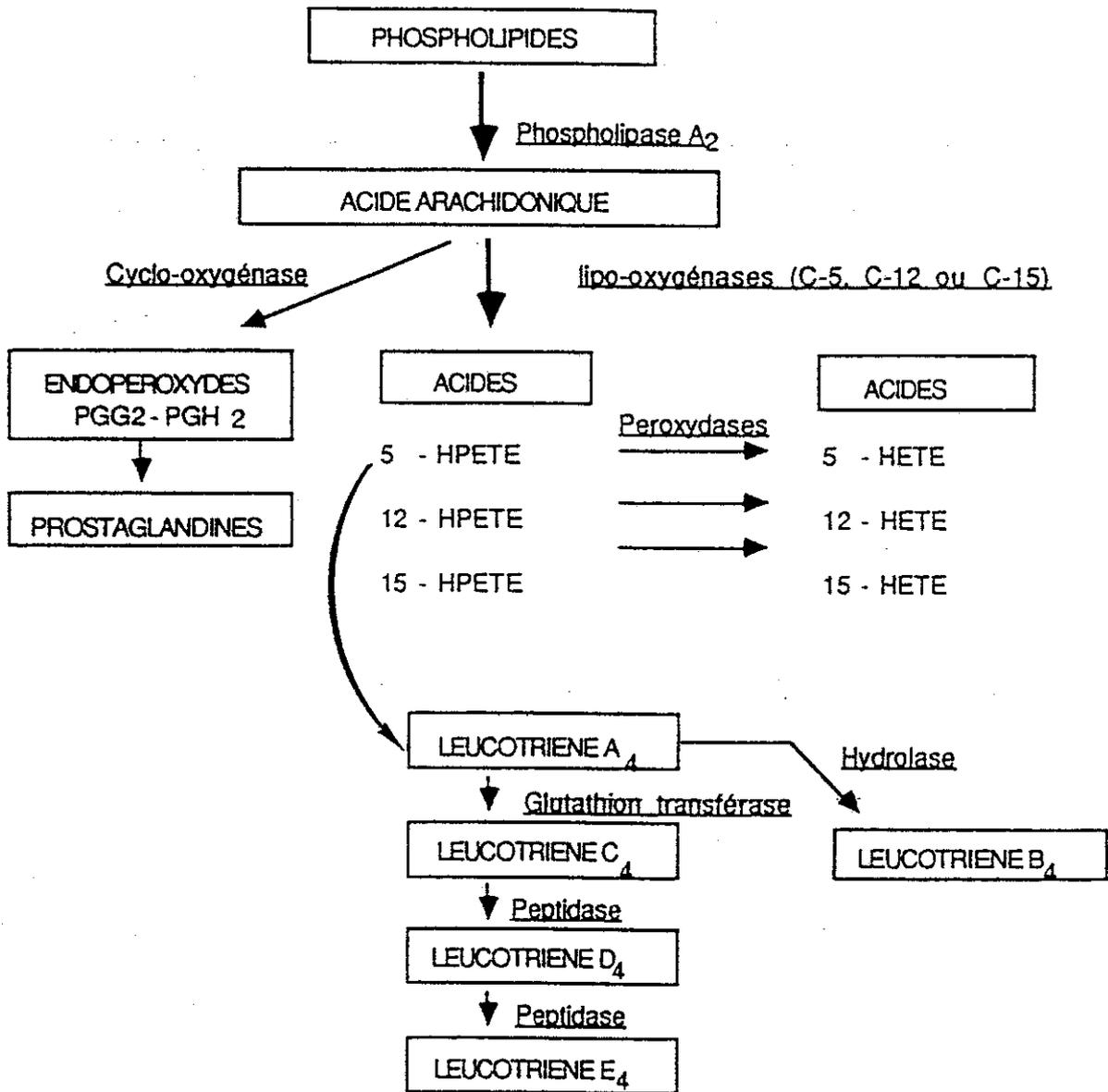
Alors qu'on ne connaît qu'une seule forme de cyclo-oxygénase quelque soit le type cellulaire considéré, les lipoxygénases consistent, elles, un ensemble hétérogène d'enzymes se distinguant par la position du carbone concerné dans la réaction oxydative qu'elles induisent : C5, C12, ou C15.

La 5-lipoxygénase réalise l'oxydation de l'acide arachidonique en acide 5 hydroperoxyeicosatétraénoïque ( 5 HPETE) qui est ensuite transformé en un époxyde instable le leucotriène A4. Celui-ci est le pivot de cette voie métabolique qui conduit au LT B4, ainsi qu'aux peptido-leucotriènes C4, D4 et E4. Ces trois derniers sont les composants de la SRS-A ("slow reacting substance of anaphylaxis") humaine impliqué dans des phénomènes allergiques.

La 15 lipoxygénase, mise en évidence dans les leucocytes, et la 12 lipoxygénase plaquettaire catalysent la transformation de l'acide arachidonique, respectivement en acide hydroperoxy-12-eicosatétraénoïque (12-HPETE) et en acide hydroperoxy-15-eicosatétraénoïque (15-HPETE). Ces derniers sont, sous l'influence d'une glutathion-péroxydase, transformés respectivement en acide hydroxy-12-eicosatétraénoïque (12-HETE) et en acide hydroxy-15-eicosatétraénoïque (15-HETE).

figure n°8

Voie de la lipo-oxygénase avec  
un rappel de la voie de la cyclo-oxygénase



### 1-3 Conclusion

L'acide arachidonique peut aussi subir l'action d'autre enzyme tel qu'une époxydase ou des système enzymatique à cytochrome P450; mais elle est mineure.

Les principaux produits terminaux de la synthèse des prostaglandines sont PG D<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, TX A<sub>2</sub> et les leucotriènes. Ils sont responsables en grande partie de la physiologie des prostaglandines.

## 2°/ "REGULATION NATURELLE ET THERAPEUTIQUE DE LA SYNTHÈSE".

### 2-1/ régulation naturelle.

Si tous les tissus synthétisent sans doute une quantité basale de prostaglandines, celle-ci s'accroît de façon très importante sous l'action de nombreux stimuli qui varient selon les organes.

En effet, la synthèse des prostaglandines est stimulée, non par un agent qui lui est propre, mais par le ou les stimuli caractéristiques du tissu particulier où cette synthèse est considérée, par exemple l'hormone lutéinisante (LH) dans le tissu ovarien, l'adrénaline dans le tissu adipeux, le collagène au niveau des plaquettes, etc...

Le point d'impact de ces divers agents dans la chaîne de synthèse se situe au niveau de la principale étape limitante: la quantité de précurseur fournie à l'état libre à la prostaglandine synthétase (cyclo-oxygénase).

En effet, il y a une activation de la phospholipase A<sub>2</sub> au niveau de la membrane de la cellule productrice et cette activité peut être modulée par la concentration en calcium intracellulaire et peut être inhibée de façon indirecte par les glucocorticoïdes.(27)

## 2-2 Action de différents produits sur la biosynthèse.

### 2-2-1 Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : (7)

VANE et ses collaborateurs découvrent en 1971 que les AINS bloquent la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase et que cette propriété est une caractéristique générale de cette classe de médicaments.

#### Différents types d'inhibition:

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase actuellement disponibles comme agents thérapeutiques (Acide salicylique, aspirine, diflunisol DOLOBIS\*, acide méfénamique PONSTYL\*, acide niflumique NIFLURIL\*) sont classés en trois catégories:

1/ Les inhibiteurs compétitifs réversibles.

2/ Les inhibiteurs qui inactivent irréversiblement l'enzyme au cours du temps.

3/ Les inhibiteurs compétitifs réversibles, dont l'action est liée à la capture de radicaux libres (oxygénés).

1/ Dans le premier cas, il s'agit d'une compétition de deux substrats pour une enzyme, le substrat naturel (l'acide arachidonique) étant minorisé par les AINS. Ceux-ci n'ont apparemment aucune relation structurale avec le substrat naturel mais ce sont néanmoins des molécules acides se fixant vraisemblablement sur la même zone hydrophobe que l'acide arachidonique dans le système enzymatique.

La plupart des AINS entre en principe dans cette catégorie; pourtant, et pour certains d'entre eux (aspirine, indométacine, flurbiprofène, acide méclofénamique) la première action (compétitive) se poursuit dans le temps par une inactivation durable de l'enzyme (c'est le deuxième cas). Une fois inactivée ou même détruite, une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour restaurer l'activité enzymatique même si l'AINS responsable a été momentanément supprimé.

La faible activité inhibitrice de l'acide salicylique *in vitro*, résulte éventuellement d'une capacité de fixation moindre au site actif ou alternativement, de par sa constitution phénolique, il se comporterait *in vivo* plutôt comme un capteur de radicaux libres (cas numéro trois), influençant ainsi différemment l'activité de la cyclo-oxygénase.

En effet, il y a constamment besoin d'intermédiaires oxygénés lipidiques, fournissant les radicaux libres, qui réagissent avec la cyclo-oxygénase et déclenchent la réaction en chaîne qui aboutit à la PG H<sub>2</sub>. Lorsque des anti-oxydants capables de séquestrer les radicaux libres sont introduits dans le système, la biosynthèse des prostaglandines est altérée.

Certains AINS possèdent la propriété d'inhiber les lipo-oxygénases. L'indométacine, l'acide salicylique et l'aspirine sont des inhibiteurs de la 12 peroxydase.

### 2-2-2 Les corticostéroïdes.

Les corticoïdes modulent la biosynthèse des prostanoides en inhibant l'activité de la phospholipase A<sub>2</sub>.

Cette action est démontrée pour une protéine synthétisée dans les leucocytes en réponse aux stéroïdes. Cette protéine est la macrocortine (ou lipomoduline), qui

est capable, *in vitro*, de restreindre la production d'éicosanoïdes. Ceci est une des principales actions des anti-inflammatoires stéroïdiens.

### 2-2-3 Les antipaludiques (chloroquine, hydrochloroquine).

Les antipaludiques sont également considérés comme des médicaments anti-inflammatoires, ayant de multiples mécanismes d'actions. La chloroquine agit au niveau de la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de la phospholipase A2 et par la neutralisation de leurs effets périphériques.

### 3°/ CATABOLISME.

Selon Samuelson et Coll., la dégradation des prostaglandines comprend deux étapes. (31)

#### 3-1 Au niveau de l'épithélium cellulaire :

La 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase est responsable d'une oxydation, transformant le groupement hydroxyle de la position 15, en un groupement cétone. (figure n°9)

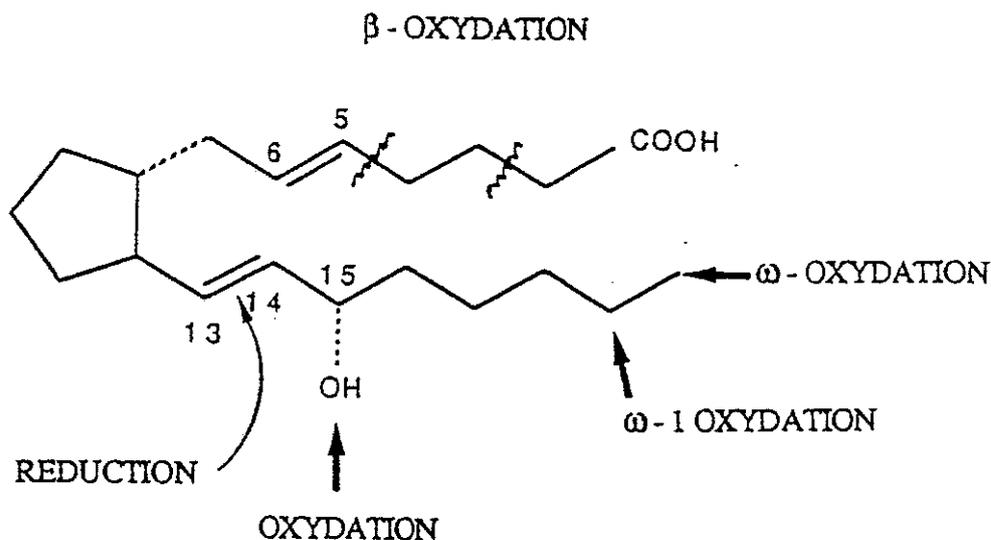
D'autre part, la delta 13 prostaglandine réductase provoque la réduction de la double liaison en position 13-14. Ces deux transformations livrent des métabolites inactifs, libérés au niveau plasmique.

### 3-2 Au niveau plasmatique.

Comme tous les acides gras, les métabolites plasmatiques peuvent subir une  $\beta$  oxydation (oxydation en  $\beta$  de la fonction carboxylée), et une  $\omega$  oxydation (oxydation de l'extrémité de la chaîne aliphatique). Les oxydations successives aboutissent à des métabolites secondaires, seuls susceptibles d'être éliminés, par voie urinaire surtout. (figure n°9)

figure n°9

#### Principales réactions impliquées dans le catabolisme des prostaglandines



Si tous les tissus capables de synthétiser des prostaglandines peuvent également les transformer, les principaux sites métaboliques sont le poumon, le foie, et le rein. Les prostaglandines sont métabolisées à 95% lors de leurs passages dans la circulation générale. (27)

L'inactivation des prostacyclines (PG I<sub>2</sub>) et des thromboxanes (TX A<sub>2</sub>) est très rapide car chimiquement instable, ils s'hydrolysent spontanément en milieu aqueux en 6 ceto PG F<sub>1</sub> α et en TX B<sub>2</sub>.

La destruction rapide des prostaglandines représente un obstacle majeur à l'utilisation en thérapeutique. Pour cette raison, les seules voies d'administration utilisées sont injectables ou locales, car la première étape de dégradation se situe au niveau de l'épithélium des cellules productrices.

Ceci exclut d'office une quelconque activité systémique par voie digestive ou rectale, car toutes les cellules du système digestif sont productrices. La recherche s'est donc orientée vers la formation d'analogues à destruction plus lente, se traduisant par une activité supérieure et une demi-vie enfin supérieure, autorisant pour un même effet thérapeutique des doses par unité de prise et total inférieur d'où des effets secondaires moindres.

#### **IV/ PHYSIOLOGIE DES PROSTAGLANDINES NATURELLES.**

1°/ Mécanisme d'action des prostaglandines. (20)

Il en existe deux, fonctions de l'organe ou tissu intéressé:

- Au niveau des plaquettes, ou des cellules adipeuses:

Les cellules possèdent au niveau de la membrane des récepteurs spécifiques, couplés à une adénylate-cyclase ou à une guanyl-cyclase. La fixation des prostaglandines sur leurs sites de liaison, en provoque la stimulation ou l'inhibition selon les cellules, entraînant des variations du taux intracellulaire d'AMP cyclique. Ainsi ce taux différent provoque une modification d'un

substrat cytoplasmique, base d'une action physiologique. Ces récepteurs sont du même type que ceux de l'histamine (figures n°10 et n°11).

Par exemple, les cellules stomacales possèdent environ 8000 sites de liaison par cellule, spécifiques des prostaglandines. Leur affinité est de  $10^{-8}$  mole par litre. Leurs liaisons sont saturables, réversibles et strictement stéréospécifiques. Les récepteurs sont couplés à une adénylate-cyclase, et entraînent ainsi une variation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique. Les cellules pariétales ont des récepteurs couplés négativement, d'où une diminution de l'AMPc intracellulaire, entraînant dans ce cas une diminution de la sécrétion acide stomacale. Les cellules non pariétales possèdent des récepteurs couplés positivement, d'où une augmentation de l'AMP cyclique.

- Au niveau des cellules musculaires lisses:

Les prostaglandines provoquent la modification des flux d'électrolytes entre les milieux intra et extracellulaires par dépolarisation de la membrane, et fixation sur les récepteurs couplés à des canaux ioniques membranaires, notamment calciques. Ces récepteurs sont du même type que ceux de la gastrine au niveau de l'estomac (figure n°11). Pour la plupart des muscles lisses, les prostaglandines provoquent une augmentation de la concentration en calcium ionisé libre dans le cytoplasme. Ce calcium provient des organites intracellulaires ou de la pénétration du calcium extracellulaire au niveau des canaux membranaires, ce qui permet la contraction des fibres d'actomyosine (20). C'est le cas par exemple pour l'utérus, où les prostaglandines ont une action ocytotique au niveau du myomètre.

figure n°10

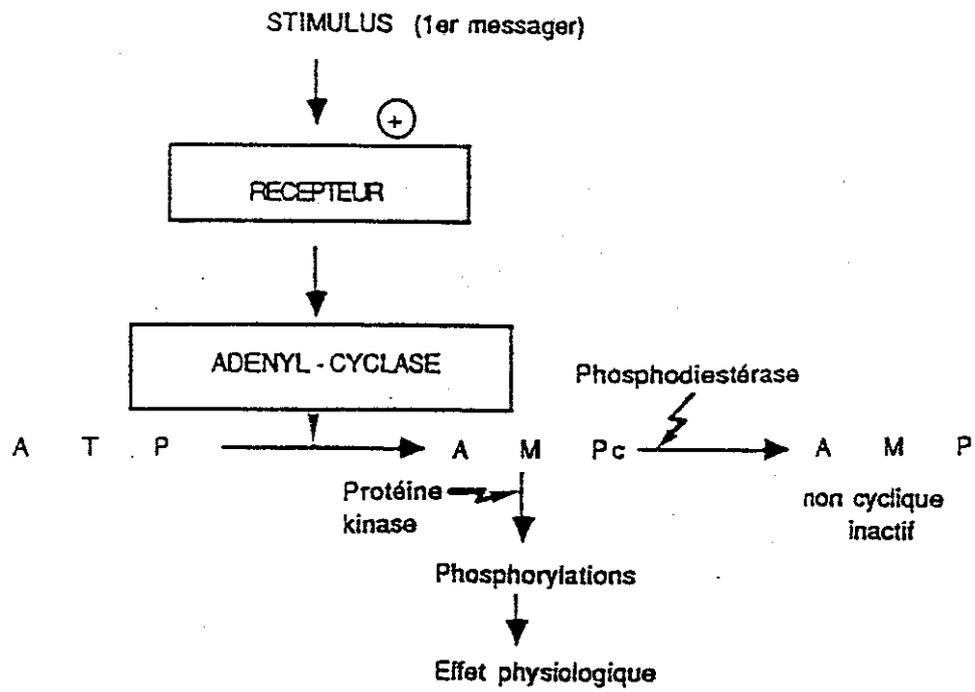
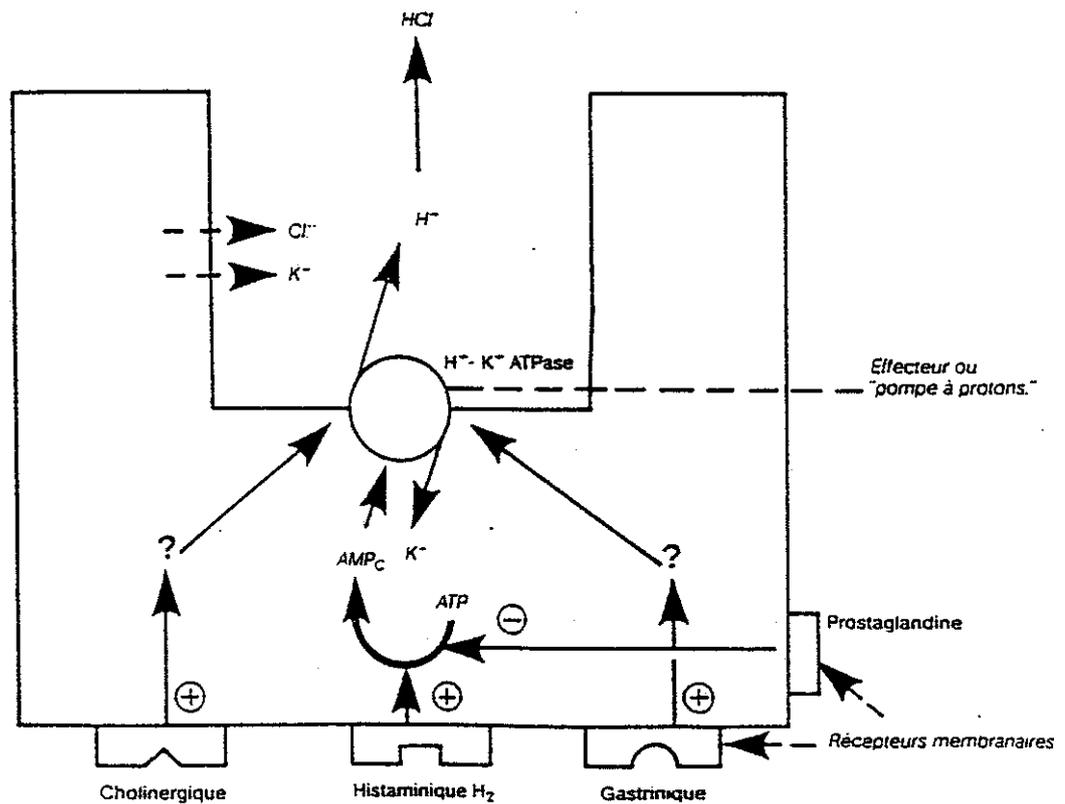


figure n°11

Sites d'action des médicaments antisécrétoires



## 2°/ Dosage.

Ce dosage présente plusieurs difficultés:

- Les prostanoïdes ont un catabolisme rapide, on préfère donc souvent la mesure de leurs métabolites.
- Ces prostanoïdes sont présents dans les milieux biologiques à des concentrations très faibles, la technique de dosage doit donc être adaptée.
- Les méthodes biologiques, la chromatographie en phase gazeuse, la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse, et surtout le dosage radioimmunologique sont les principales techniques permettant le dosage des prostaglandines.

## 3°/ Propriétés pharmacologiques.

Les séries 1 et 2 ont les mêmes actions physiologiques, malgré leurs différences de structure.

Les PG A interviennent essentiellement au niveau des systèmes cardio-vasculaires et rénaux.

Les PG E jouent un rôle au niveau des systèmes reproducteurs, digestifs, respiratoires, immunitaires et cardio-vasculaires.

Les PG F  $\alpha$  ont des effets puissants et variés sur de nombreux systèmes, mais ne sont pas hypotensives contrairement aux deux classes précédentes.

Les PG D<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, TX A<sub>2</sub> et LTs sont les principaux produits terminaux de la synthèse des prostaglandines.

## VI/ PROSTAGLANDINES ET APPAREIL RESPIRATOIRE

Le poumon représente l'organe essentiel d'inactivation des prostaglandines circulantes, il peut néanmoins en réaliser la synthèse ainsi que des thromboxanes et des leucotriènes.

L'endopéroxyde PG H<sub>2</sub>, le thromboxane A<sub>2</sub>, ainsi que certains leucotriènes provoquent la contraction des muscle lisses des bronchioles, ce qui se traduit par une bronchoconstriction. (Les LT C et LT D réalisent une bronchoconstriction entre 200 et 20000 fois plus forte, que celle produite par l'histamine).

La PG F<sub>2</sub> alpha et la PG D<sub>2</sub> sont également bronchoconstrictrices mais de façon moins prononcée. Il semble que ces molécules soient impliquées dans la physiopathologie de l'asthme et l'anaphylaxie. (Les leucotriènes déclenchent une hyperproduction de mucus et un épaissement de la muqueuse bronchique).  
(17)

Inversement, les prostaglandines E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> et la prostacycline (I<sub>2</sub>), induisent une bronchodilatation en réponse à une hypoxie, par relâchement des muscles lisses des bronchioles et par augmentation du débit sanguin pulmonaire.

En théorie, elles auraient une indication toute trouvée dans l'asthme bronchique où elles modifieraient la balance entre PG E et PG F; indication d'autant plus intéressante que leur mécanisme d'action est différent de la stimulation beta adrénergique.

Malheureusement, la pratique est bien différente : On ne peut les employer en thérapeutique sous forme d'aérosols en raison de l'irritation et de l'inflammation trachéale provoquée.

## VII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME NERVEUX.

Les prostaglandines servent de modulateurs, au niveau de l'action de nombreux neuromédiateurs ou hormones, et ceci dans un grand nombre de systèmes.

Ainsi, ce sont des neuromodulateurs du système nerveux (43), en particulier auprès des neurones nor adrénergiques. Au niveau de la synapse, la noradrénaline est libérée dans la fente et peut se fixer sur des récepteurs présynaptiques pour réaliser un rétrocontrôle sur sa propre libération. Les prostaglandines peuvent se fixer sur ces sites de liaison, et inhiber ainsi la sécrétion du neuromédiateur (43). Ce phénomène a été mis en évidence au niveau de différents neurones:

- *pour le système nerveux sympathique* : Les PG E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> et la prostacycline inhibent la libération de la noradrénaline, interrompant ainsi la transmission synaptique (43). On parle d'autant plus de neuromodulation ici, que la transmission synaptique déclenche elle même la synthèse des prostaglandines qui l'inhibe.

- *pour le système nerveux central* : Les prostaglandines E agissent par le même mécanisme auprès des cellules de purkinje, cellules de l'écorce grise du cervelet. PG E<sub>2</sub> exerce un rétrocontrôle identique au niveau de l'hypothalamus. Il a été mis en évidence une action sédatrice, tranquilisante et anticonvulsivante de la PG E<sub>1</sub> au niveau du système nerveux central chez les animaux.

Les prostaglandines stimulent aussi l'hormonogénèse hypophysaire. Les principales hormones intéressées sont l'hormone de croissance, la prolactine, l'ACTH, et les gonadostimulines (LH et FSH qui sont respectivement l'hormone lutéinisante et la folliculostimuline).

## VIII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

### 1°/Fonction cardiaque. (27)

Même à doses pharmacologiques, les prostaglandines exercent peu d'influence sur la fonction cardiaque. Elles n'ont pas de propriétés chronotropes ou inotropes, à l'exception de la PG E<sub>2</sub> qui semble capable d'accroître légèrement la contractilité du myocarde.

Les prostaglandines peuvent cependant modifier la fonction cardiaque de façon indirecte, suite à l'activation réflexe du système nerveux autonome engendrée par leur effets hémodynamique.

### 2°/ Musculature des parois vasculaire.

Les prostaglandines, le thromboxane A<sub>2</sub> et les leucotriènes sont dotés de propriétés vasoactives.

Les PG E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, A<sub>2</sub> et l'oxo-6PGE<sub>1</sub> sont vasodilatatrices et antihypertensive.

Par contre, TX A<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, et LTE<sub>4</sub> sont vasoconstricteurs et hypertenseurs.

La PG F<sub>2</sub> α peut provoquer soit une relaxation de la musculature, soit une contraction selon le lit vasculaire d'origine et l'espèce animale.

Bien qu'ils provoquent eux-même une vasoconstriction, les endopéroxydes PG G<sub>2</sub> et PG H<sub>2</sub> peuvent aussi entraîner une relaxation des muscles lisses des vaisseaux par leur transformation locale en PG I<sub>2</sub> ou PG E<sub>2</sub>.

VASOCONSTRICTION -----> PG F<sub>2</sub> α, TX A<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>.

VASODILATATION -----> PG E, PG I<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, A<sub>2</sub>.

Ce tableau indique les propriétés générales des prostanoïdes mais il faut noter qu'elles peuvent varier en fonction de la localisation vasculaire. (17)

Il faut signaler, que la PG I<sub>2</sub> est le principal prostanoïde synthétisé par la paroi vasculaire (propriété qui diminue avec l'âge) en réponse à de nombreux stimuli, angiotensine, bradykinine, noradrénaline, etc... et est donc considéré comme venant en règle générale limiter la réponse pressive à ces différents agents.

### VIII/ PROPRIETES HEMATOLOGIQUES

A ce niveau, deux eicosanoïdes, le thromboxane A<sub>2</sub> et la prostacycline, constituent, par leurs actions opposées sur les plaquettes, un couple pharmacologique intervenant sans doute de façon déterminante dans la régulation des interactions plaquettes-paroi vasculaire et donc dans les phénomènes de thrombose. Le thromboxane, produit en majeure partie par les plaquettes, suite à différents stimuli physiologiques (collagène, thrombine, épinéphrine, ADP), est à la fois vasoconstricteur et un puissant agent d'agrégation des plaquettes. La prostacycline I<sub>2</sub>, produite par les cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux, a les propriétés inverses puisqu'elle est vasodilatatrice et qu'elle inhibe l'agrégation des plaquettes produite par d'autres substances. Par sa présence permanente à concentration très faibles dans le plasma, la prostacycline constitue donc un véritable principe antithrombotique endogène, la production endothéliale de PG I<sub>2</sub> étant un mécanisme par lequel l'organisme prévient la formation de thrombus dans l'arbre vasculaire. Quand la paroi d'un vaisseau est traumatisée ou malade (athérome), elle devient incapable de fabriquer localement de la prostacycline, ce qui permet le dépôt local de plaquettes, leur agrégation et la libération de leur contenu, avec formation "in situ" d'un thrombus qui permet la réparation des brèches mais qui aggrave

encore les lésions athéromateuses. Les conséquences cliniques et thérapeutiques de ces actions théoriques sont importante et seront développées dans la partie cardio-vasculaire.

PAROI SAINNE  $\Longrightarrow$  EQUILIBRE TX A<sub>2</sub> / PG I<sub>2</sub>

PAROI PEU LESEE  $\Longrightarrow$  TX A<sub>2</sub> > PG I<sub>2</sub> ADHESION SANS  
THROMBOSE

PAROI TRES LESEE  $\Longrightarrow$  TX A<sub>2</sub> >> PG I<sub>2</sub> ADHESION,  
THROMBOSE ET SPASME  
VASCULAIRE

PLAQUE ATHEROMATEUSE  $\Longrightarrow$  ACTION NEGATIVE SUR LA  
SYNTHESE DE PG I<sub>2</sub> DONC  
MAJORATION DU RISQUE DE  
THROMBOSE

## IX/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME RENAL (27) (42)

Au niveau du rein les prostaglandines sont synthétisées par les artéioles afférentes et efférentes du glomérule, mais aussi par les tubes collecteurs et les cellules interstitielles de la macula.

Elles ne semblent pas contribuer de façon significative au maintien du taux de filtration glomérulaire ni du débit sanguin rénal de base chez l'individu normal.

Leur influence à ce niveau s'avère cependant déterminante dans les conditions cliniques ou expérimentales se caractérisant par une diminution du volume circulant efficace (hypovolémie, hypotension, insuffisance cardiaque, cirrhose avec ascite, syndrome néphrotique.....).

Ce sont la PG E<sub>2</sub> et PG I<sub>2</sub> qui interviennent dans cette régulation en augmentant le débit sanguin rénal ainsi que la Natriurese. Pour cela elles agissent à deux principaux niveaux :

Tout d'abord, elles s'opposent au système rénine-angiotensine-aldostérone. Lors d'une restriction sodée ou d'une hypovolémie, le taux de rénine augmente, provoquant la transformation d'angiotensine (protéine plasmatique) en angiotensine II. Celle-ci entraîne une vasoconstriction puissante (supérieure à la noradrénaline) et stimule la glande cortico-surrénale provoquant la sécrétion d'aldostérone. Ce qui permet de restaurer la volémie et d'augmenter la pression artérielle.

La stimulation atteinte devrait se traduire normalement par une oligurie voire une anurie, si il n'y avait pas libération de prostaglandines aux propriétés inverses sur l'élimination du sodium et sur le débit sanguin rénal.

C'est la balance délicate des systèmes vasoconstricteurs (angiotensine II, noradrénaline) et vasodilatateurs (prostaglandines, kinines) intra-rénaux qui contribue, au rétablissement d'une hémodynamique rénale propice au maintien de la filtration glomérulaire. C'est ainsi que peut s'expliquer l'insuffisance rénale fréquemment engendrée par l'utilisation d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients souffrant de cirrhose avec ascite, d'insuffisance cardiaque, ou d'un syndrome néphrotique.

Les prostaglandines A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> et I<sub>2</sub>, possèdent une propriété supplémentaire, inverse de celles énoncées plus haut : elles augmentent le taux de rénine. Elles servent ainsi de régulateurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Lors d'une hypovolémie et donc d'une diminution du débit sanguin rénal, l'angiotensine II produite, entraîne une libération des prostaglandines, qui stimulent plus encore la rénine. La pression sanguine obtenue devrait être bien supérieure à ce qu'elle n'est en réalité, car les prostaglandines compensent leur activation du système par leur propriété natriurétique, et maintiennent ainsi la pression sanguine à une valeur normale.

Cette régulation intervient dans des situations bien moins extrêmes. Chez un normotendu ou un hypertendu, le système rénine-angiotensine-aldostérone est très peu stimulé. Un traitement par l'aspirine ou par l'indométacine, bien qu'impliquant encore une diminution du taux de rénine, va alors se traduire par une augmentation de la pression artérielle. En effet, le système est enfin libéré de toute action contraire, et peut réagir. Même à doses très faibles, il induit une activité clinique forte. On comprend donc l'importance de la modulation réalisée par les prostaglandines.

## **X/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME DIGESTIF (16) (43) (23)**

### **1°/ Action sur l'estomac.**

Elles sont au nombre de trois, indépendantes les unes des autres.

#### **1-1-Diminution de la production acide gastrique:**

Les prostaglandines E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> et I<sub>2</sub> diminuent la production acide gastrique de façon dose dépendante. Cette propriété est double car elle concerne la sécrétion post-prandial d'acide chlorhydrique.

On peut atteindre une inhibition à 100% de cette libération, mais à des doses trop élevées pour être utilisable en thérapeutique, en raison de l'importance des effets secondaires provoqués. Cette action passe par la fixation des prostaglandines sur les récepteurs membranaires portés par les cellules de l'épithélium gastrique.

Ces sites de liaison sont différents de ceux de l'acétylcholine, de la gastrine, de l'histamine, qui pourtant agissent sur les mêmes cibles. Ils sont couplés à l'adénylate-cyclase comme ceux de l'histamine. Cette atteinte de la production d'acide chlorhydrique passe par la diminution de la synthèse d'AMPc, propriété commune avec les anti-histaminiques H2. (figure n°11 p.26)

#### 1-2- Cytoprotection :

Les prostaglandines sont responsables d'une protection de la muqueuse stomacale contre les agressions, quelle qu'en soit l'origine. Son mécanisme est double. On a tout d'abord une cytoprotection directe, se traduisant par une augmentation du flux sanguin, du taux de renouvellement cellulaire, de la synthèse de mucus et d'ions bicarbonates par les cellules cibles pour la majorité épithéliales. Elle intervient après administration exogène. Mais on a aussi une cytoprotection adaptative, qui passe par une petite agression de la muqueuse, responsable d'une destruction des couches superficielles stomacales et d'une très forte production de prostaglandines endogènes.

#### 1-3- Inhibition de la sécrétion de gastrine :

Les prostaglandines inhibent la sécrétion de gastrine déclenchée par un repas. Cette action est contraire à celle des antihistaminiques H2 qui stimulent cette production de gastrine, les rendant responsables d'un effet rebond sur l'acidité gastrique lors de l'arrêt du traitement.

Ces trois propriétés justifient l'intérêt des prostaglandines dans le cas de l'ulcère gastroduodéal. En effet, un ulcère ne correspond pas simplement à une augmentation de l'acidité. Il apparaît lors d'un déséquilibre entre acidité et défense de l'organisme, par les lésions dues à l'acide chlorhydrique. On peut avoir une défense normale et une agression forte, comme lors de l'utilisation prolongée d'AINS en rhumatologie, ou une agression faible face à une défense médiocre: ce cas est influencé par de nombreux paramètres extérieurs, tels que le tabac qui diminue la synthèse du facteur de croissance épithéliale (EGF), et ralentit donc la réparation de la muqueuse lors d'une lésion éventuelle. Les prostaglandines jouent un rôle sur l'acidité et sur la défense, ce qui explique leur intérêt tout du moins théorique. Lors d'une agression, l'acide chlorhydrique rompt la membrane des cellules épithéliales, et agit sur le contenu cellulaire. La muqueuse ne retrouve jamais parfaitement son état d'origine, ce qui explique qu'un ulcère soit toujours récidivant. Les prostaglandines limitent la force de l'agression par stimulation des facteurs de défense, et diminuent la durée de l'agression par accélération de la récupération, c'est à dire par augmentation des facteurs de cicatrisation, et ceci à la même vitesse malgré la présence de facteurs extérieurs comme le tabac. Elles retardent de plus les récives, voire même les évitent. Ceci explique leur place dans les traitements de l'ulcère, car toutes ces propriétés sont propres aux prostaglandines et ne concernent pas les anti-H2.

## 2°/ Actions sur les intestins.

- Les prostaglandines augmentent la motricité intestinale, par action sur le muscle lisse entourant le tube digestif. Les prostaglandines E et F stimulent les contractions de la couche longitudinale du grêle et du gros intestin.

Les PG E relâchent le muscle lisse circulaire contrairement aux PG F. A forte dose, cette propriété peut être à l'origine de douleurs abdominales.

- Elle intervient aussi dans les échanges entre muqueuse intestinale et sang. Elles ne modifient pas l'absorption, mais stimulent la sécrétion d'eau et d'électrolytes, en particulier de l'ion sodium.

Par ces deux propriétés, elles provoquent à forte dose, des diarrhées sécrétoires avec douleurs abdominales.

## **XII/ ACTION DES PROSTAGLANDINES SUR LE METABOLISME GENERAL ET EFFETS ENDOCRINIENS. (42)**

Ce chapitre concerne surtout les prostaglandines E et F. Elles interviennent par modification du taux d'AMPc dans les cellules cibles des hormones. Ainsi, lorsque la LH, la TSH ou l'ACTH se fixent sur les récepteurs membranaires de ces dernières, elles déclenchent l'activité de la prostaglandine synthétase responsable d'une augmentation de la production des prostaglandines, ce qui entraîne l'inhibition ou l'activation de l'adénylate-cyclase selon les cellules, et donc une activité propre dans chaque cas.

### **1°/ Effets endocriniens.**

La libération d'insuline par les cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans pancréatiques, peut-être artificiellement décomposée en libération basale, et libération en réponse à une stimulation glucidique. Les prostaglandines E s'opposent à l'une et à l'autre.

Un traitement par les salicylés, qui inhibent la synthèse de celles-ci, se traduit en effet par une augmentation de la sécrétion insulínique. On pense qu'une production insulínique insuffisante et par conséquent une intolérance glucidique, correspondent à une synthèse exagérée de ces eicosanoïdes par le pancréas.

Les leucotriènes quant à eux, stimulent la réponse insulínique. Ainsi, l'intolérance au glucose serait plus précisément due à une modification de la balance entre prostaglandines et leucotriènes produits par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, modification allant dans le sens d'un défaut de leucotriènes face au taux exagéré de prostaglandines produites.

### 2°/ Action sur le métabolisme calcique.

Les prostaglandines  $E_1$  et  $E_2$  sont de puissants stimulateurs de la résorption osseuse, par augmentation de l'AMPc intracellulaire, et synergie avec la parathormone. Cette action s'accompagne bien entendu d'une hypercalcémie. Ainsi un tableau clinique avec hypercalcémie et résorption osseuse trop importante, peut-être dû à une synthèse de prostaglandines E exagérée, une production accrue de parathormone ou un excès simultané des deux.

### 3°/ Rôle dans l'inflammation.

Les prostaglandines représentent des médiateurs de la réaction fébrile. En effet leur taux dans le système nerveux central augmente parallèlement à la fièvre, surtout celui de la  $PGE_1$ . C'est par leur intermédiaire que l'aspirine et les AINS sont anti-pyrétiques.

Cette action des prostaglandines dans la fièvre ne signifie pas, cependant, qu'elles interviennent dans la régulation thermique basale. (16) (28) (33)

Le rôle des prostaglandines dans la réaction inflammatoire est important. Elles sont libérées au cours des différents types de réponses inflammatoires (anaphylaxie, arthrite, granulôme, lésions radiothérapeutiques etc... ). L'action des prostaglandines pro-inflammatoires, surtout E et I<sub>2</sub> et éventuellement des endopéroxydes ( PGF<sub>2</sub> α étant plutôt anti-inflammatoire) libérées notamment par les macrophages et les cellules mononuclées, semble être de stimuler la libération des autres médiateurs de l'inflammation. Ainsi les prostaglandines seraient surtout vaso-dilatatrices, contribuant à provoquer érythème, chaleur et oedème, tandis que les kinines et l'histamine agissent d'avantage sur la perméabilité vasculaire.(16) (28) (33)

Les prostaglandines interviennent également dans de nombreuses fonctions du système immunitaire. Elles inhibent un certain nombre de fonctions du lymphocyte : prolifération et maturation (pour les lymphocytes T).

### **XIII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME REPRODUCTEUR. (43) (20)**

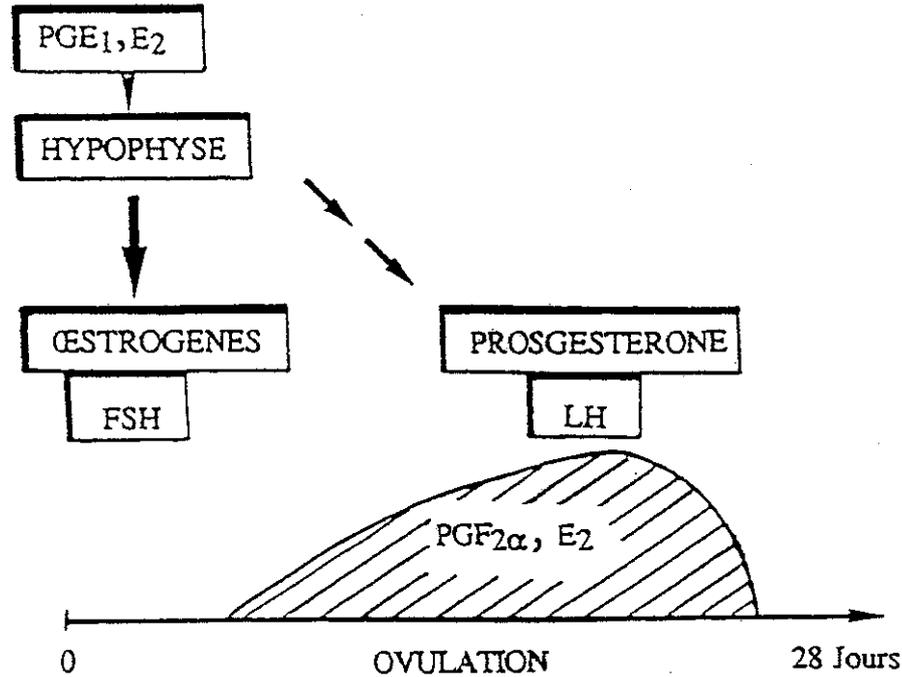
1°/ Intervention au niveau du cycle menstruel chez la femme.

Ce sont les PGF<sub>2</sub> α et PGE<sub>2</sub> qui ont un rôle prépondérant sur ce système. Localement PG F<sub>2</sub> α et PG E<sub>2</sub> sont sécrétées par l'endomètre sous l'action des gonadotrophines (LH, FSH), de l'oestradiol et de la progestérone, quand la dose circulante de cette dernière n'en inhibe pas la synthèse ( car elle peut intervenir sur leur production de façon opposée selon son taux).

La sécrétion des deux prostaglandines débute avant l'ovulation et augmente durant le cycle, pour chuter quelque temps avant les règles (figure n°12).

figure n°12

Les prostaglandines pendant le cycle



Cette libération peut-être excédentaire en début de la phase sécrétoire du fait de l'accumulation d'acide arachidonique dans l'endomètre pendant les jours précédents, jours qui correspondent au taux minimum d'oestrogènes circulants.

Les  $PG F_2 \alpha$  et  $PG E_2$  agissent au niveau hypothalamique et folliculaire.

§- Au niveau hypothalamique, la  $PGE_2$  intervient sur la sécrétion de LH-RH

La  $PG E_2$  présente dans la fente synaptique agit selon deux mécanismes différents :

- Le premier est une action stimulatrice directe sur le neurone à LH-RH.



- Le second est une action inhibitrice indirecte par l'intermédiaire de la noradrénaline. La PG E<sub>2</sub> se fixe sur son récepteur présynaptique et exerce un contrôle négatif sur la libération de noradrénaline.

La stimulation de LHRH par la noradrénaline est donc sous contrôle de la PGE<sub>2</sub>.

Par l'intermédiaire de ces deux mécanismes, la PG E<sub>2</sub> module la sécrétion de LHRH.

Il est à noter que la PG F<sub>2</sub> α influe sur le déroulement des règles car elle est vasoconstrictrice et peut provoquer des dysménorrhées en cas de production anormalement accrue.

§ - Au niveau folliculaire :

La PG E<sub>2</sub> et PG F<sub>2</sub> α sont impliquées dans les différents stades de la maturation. Pourtant elles sont sécrétées au niveau de l'endomètre. Pour s'y rendre, elles ne peuvent emprunter le système veineux car elles seraient dégradées en chemin bien avant d'atteindre leurs but, entre autres au passage pulmonaire. En effet, on a mis en évidence un système vasculaire à contre courant entre les veines uterotubulaires et l'artère ovarienne. Les deux prostaglandines sont bien retrouvées intactes au niveau du follicule peu de temps après la décharge de LH, à la période de l'ovulation à laquelle elles vont participer par un mécanisme d'action double.

- Par activation d'une enzyme responsable de la digestion de la paroi du follicule.

- D'autre part, elles stimulent la contraction des fibres musculaires lisses qui entourent le follicule facilitant ainsi la libération de l'ovule.

La principale propriété ovarienne de PG F<sub>2</sub> α reste cependant l'induction de la lutéolyse. Pour ce faire, elle accélère la résorption du corps jaune par la

diminution du débit sanguin lutéal, et elle inhibe la synthèse de la progestérone grâce aux récepteurs qu'elle possède au niveau du corps jaune (non démontré chez la femme). (Les prostaglandines sont ainsi utilisées en médecine vétérinaire pour planifier les périodes de fécondation et de parturition).

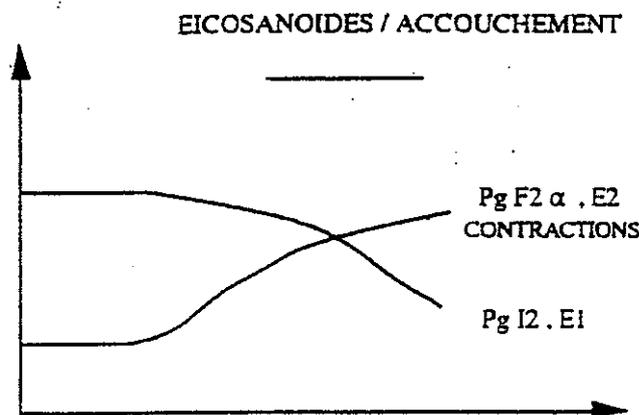
## 2°/Pendant la grossesse et l'accouchement.

Elles jouent un rôle dès la fécondation. Le sperme contient majoritairement PG E<sub>1</sub>, qui facilite la progression des spermatozoïdes en limitant les contractions utérines (58).

Durant toute la grossesse, la sécrétion des prostaglandines est très faible, mais tout de même maintenue. Elle est composée en majeure partie de PG I<sub>2</sub> et PGE<sub>1</sub>, tandis que la sécrétion de PGF<sub>2</sub> α et PGE<sub>2</sub> diminue fortement dès la fécondation, soit des proportions inverse d'un cycle normal.

Quelques heures avant l'accouchement, la production utérine et placentaire flambe, et on assiste à une inversion complète des proportions entre les deux groupes PG F<sub>2</sub> α, E<sub>2</sub> et PG E<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>. (figure n°13)

figure n°13



Il existe énormément de récepteurs spécifiques des prostaglandines sur le fond utérin. Leur présence permet aux PG F<sub>2</sub> α et PG E<sub>2</sub> de stimuler l'activité du myomètre afin d'aboutir à des contractions autorisant naissance et délivrance (action commune à l'ocytocine), après avoir au préalable provoqué maturation et dilatation cervicales (propres aux prostaglandines). La dilatation cervicale s'opère d'une part mécaniquement sous l'effet des contractions utérines. Mais elle est surtout facilitée par la maturation biochimique du col utérin, sans laquelle la pression conduirait systématiquement à une déchirure cervicale.

Le col possède une structure bien différente de celle de l'utérus: il contient très peu de fibres musculaires lisses, contrairement au myomètre qui en est presque entièrement constitué et se retrouve donc le siège des contractions. Il est surtout formé de fibres de collagène (20), noyées dans une substance fondamentale, dont la composition peut varier des polysaccharides aux glucosaminoglycanes (GAG). Les proportions exactes déterminent avec quelle solidité les fibres de collagène se lient entre-elles, influant ainsi sur la rigidité du col. Les prostaglandines modifient la composition de la structure fondamentale, de façon à diminuer les forces de liaison figeant les fibres. Après rupture des pont disulfure (21) reliant ces dernières entre-elles, elles entraînent aussi la dégradation de collagène (20) qui se traduit par une solubilisation des fibres et une augmentation de la qualité de substance fondamentale.

L'ocytocine sécrétée par le fœtus lors de l'accouchement, interfère dans le déclenchement des contractions, et ensuite dans la résolution des saignements du post-partum. La production accrue de prostaglandines quelques heures avant l'accouchement est sous sa dépendance. De cette coexistence résulte une synergie, et donc une action supérieure à la somme des deux activités, en raison de la sensibilité accrue de l'utérus vis-à-vis de chacune.

La physiologie des prostaglandines E et F sur le système reproducteur chez la femme, est responsable de leur emploi en tant qu'ocytociques et abortifs au second et troisième trimestre de la grossesse et pour déclencher artificiellement le travail. C'est une de leurs plus importantes utilisations sur le plan thérapeutique. Elles présentent un avantage sur les méthodes anciennes en particulier au second trimestre.

### 3°/ Prostaglandines et ménopause. (16)

Elles sont responsables des bouffées de chaleur et des douleurs articulaires, premiers signes cliniques inconfortables qui marquent le début de cette phase chez la femme. Bien entendu, les inhibiteurs de leur synthèse soulagent ces symptômes, en premier choix les AINS.

Elles entraînent de plus la modification de la balance prostacycline-thromboxane A<sub>2</sub>. Ces deux eicosanoïdes ont des propriétés contraires au niveau vasculaire: TX A<sub>2</sub> est un puissant agrégant plaquettaire endogène, tandis que PGI<sub>2</sub> en est un inhibiteur important. En apport exogène, oestrogènes et progestérone diminuent la synthèse de TX A<sub>2</sub>, limitant ainsi les instabilités vasculaires. En effet durant cette période de diminution voire d'absence d'hormones sexuelles, on assiste à une augmentation de la sécrétion de TX A<sub>2</sub> face à PG I<sub>2</sub>. Ce nouvel équilibre est un facteur favorisant l'athérosclérose, autre pathologie possible de cette période.

**DEUXIEME PARTIE :**

**LES PROSTAGLANDINES UTILISEES**

**EN THERAPEUTIQUE**

**LES PROSTAGLANDINES  
EN CARDIO-ANGEIOLOGIE**

Les deux prostacyclines majoritaires synthétisées dans la microcirculation sont PG I<sub>2</sub> dans les cellules de l'endothélium et TX A<sub>2</sub> dans les plaquettes sanguines, les PG E étant synthétisées de façon moins importante.

## I/ LA PROSTACYCLINE I<sub>2</sub>.

La PGI<sub>2</sub> est douée d'un effet vasodilatateur et anti-aggrégant plaquettaire puissant, c'est un composé chimiquement instable (demi-vie de 3 minutes) et s'hydrolyse rapidement et spontanément à la température et au pH sanguin physiologique en un composé stable mais inactif, la 6-céto PGF<sub>1</sub> ALPHA qui sera oxydé au niveau hépatique et éliminé par voie rénal. Enfin, dans le foie, le rein et les plaquettes, la PG I<sub>2</sub> est transformée en un métabolite stable et actif, la 6-Céto PG E<sub>1</sub> dont les effets, analogues à ceux de la prostacycline, peuvent prolonger l'effet de la PG I<sub>2</sub>. (36)

1°/ prostacycline, thromboxane A<sub>2</sub>, et pathologie cardiovasculaire.

Un déséquilibre du système prostacycline/thromboxane A<sub>2</sub> a été invoqué comme mécanisme possible de nombreuses maladies, en particulier les thromboses artérielles et veineuses, l'angor de Prinzmetal et le diabète. (60)

### 1-1 Maladies artérielles périphériques.

La prostacycline s'est avérée active après perfusion intraveineuse pendant 72 heures dans le syndrome de Raynaud.

La PG I<sub>2</sub> a été également utilisée avec succès dans l'artérite des membres inférieurs ainsi que dans les accidents vasculaires cérébraux. (60)

### 1-2 Thromboses artérielles.

En dehors de la prévention systématique à long terme, l'efficacité de la PG I<sub>2</sub> a été testée et démontrée, dans les circonstances où se produit de façon aiguë un déséquilibre conduisant à risque accru de thrombose:

- dans les circulations extra-corporelles,
- dans les greffes artérielles prothétiques.

Quelques cas de purpura thrombopénique et thrombocytopénique ont été également traités avec succès à l'aide de la PG I<sub>2</sub>.

### 1-3 Hypertension pulmonaire.

La prostacycline entraîne une vasodilatation pulmonaire significative chez la majorité des malades atteints d'HTA pulmonaire primitive alors que les vasodilatateurs classiques n'ont pas d'effet.

### 1-4 Ischémie myocardique.

Chez l'homme, la PG I<sub>2</sub> en perfusion s'est révélée capable de limiter la zone infarctuée et de réduire la mortalité de malades atteints d'infarctus du myocarde aiguë.

La PG I<sub>2</sub> semble posséder un effet protecteur cellulaire (responsable de l'effet durable) contre l'ischémie. Le mécanisme d'action de cette protection n'est pas encore élucidé, il n'est pas lié à une augmentation du débit sanguin ni à un effet plaquettaire.

### 1-5 Hypertension artérielle. (15)

L'intervention de la prostacycline dans la régulation de la pression artérielle a été confirmée par:

- une anomalie de production de PG I<sub>2</sub> chez les rats spontanément hypertendus,
- une production accrue de PG I<sub>2</sub> en présence de différents stress et agents hypertenseurs,
- une diminution de production de 6-céto PG F<sub>1</sub> chez certains hypertendus essentiels,
- une augmentation de la pression artérielle de sujet normotendus après blocage des PG par des AINS,
- une augmentation prolongée des résistances vasculaires périphériques après blocage des PG par les AINS,
- une diminution, chez certains malades, de l'efficacité de certains antihypertenseurs sous AINS,
- une baisse de la pression artérielle sous l'effet de régimes enrichis en acides gras polyinsaturés.

La PG I<sub>2</sub> agit sur la régulation de la pression artérielle par;

- relaxation des fibres musculaires lisses,
- modulation de l'activité des agents vasopresseurs (angiotensine II, catécholamines, vasopressine)
- une action natriurétique,
- stimulation de la synthèse de kallicréine,
- une action anti-agrégante plaquettaire,
- modulation des métabolismes artériels du cholestérol.

L'utilisation thérapeutique prolongée de la PG I<sub>2</sub> (ou ses analogues) dans l'HTA est cependant difficile en raison de la voie d'administration exclusivement

parentérale et de la survenue systématique de réactions indésirables à fortes doses. Ces problèmes n'ont à ce jour pas encore été résolus de manière satisfaisante. Ces produits ne sont pas utilisables pour le traitement quotidien de l'hypertension artérielle.

#### 1-6 Athérosclérose. (32)

Des travaux récents soulignent les propriétés anti-athérogènes de la prostacycline. Ainsi cette substance agit favorablement sur les principaux déterminants du processus athéromateux. En augmentant les taux d'AMPc, la prostacycline favoriserait la transformation par hydrolyse du cholestérol estérifié stocké dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux en cholestérol libre susceptible d'être évacué des cellules par les particules d'HDL.

On pourrait en conclure que l'utilisation de la PG I<sub>2</sub> ou de ses dérivés dans la pratique clinique permettrait de réduire les dépôts lipidiques et d'améliorer le tableau athérosclérotique. Cette hypothèse n'a pas été confirmée in vivo et il reste à savoir si des conséquences cliniques en découleront.

#### 1-7 Autres études.

La prostacycline a été également utilisée dans le traitement de la migraine, dans les cardiopathies ducto-dépendantes du nouveau né, le rejet de greffe rénale, l'asthme, le purpura thrombocytopénique et thrombotique, le syndrome hémolytique et urémique.

#### 2°/ Conclusion.

De telles propriétés permettent d'entrevoir l'apport clinique d'un produit comme la PG I<sub>2</sub> dans le domaine cardiovasculaire.

Cependant l'emploi de ce principe actif reste limité par sa stabilité, sa pharmacocinétique, la voie d'administration et ses effets secondaires.

La connaissance de la physiopathologie cardiovasculaire, du mode d'action de la PG I<sub>2</sub> permet différentes voies de recherche en pharmacologie clinique,

-une inhibition des réactions enzymatiques; les inhibiteurs de la TX A<sub>2</sub> synthétase comme l'aspirine, les AINS, et les corticoïdes,

-un apport directe de substance active, soit des prostaglandines (PG I<sub>2</sub>, PG E<sub>1</sub>), soit des analogues comme l'iloprost, l'époporsténol, le cicaprost, et le béraprost.

-une stimulation de la sécrétion endogène de la PG I<sub>2</sub> par le système vasculaire (TENSTATEN\* et CORVASAL\*).

### **III/ DERIVES STABLES DE LA PROSTACYCLINE.**

#### **1°/Généralités. (36)**

Une bonne connaissance des relations structure-activité a permis de définir les conditions permettant de stabiliser la prostacycline tout en conservant son activité biologique. Outre une stabilisation chimique et métabolique, les chimistes tentent d'obtenir des molécules dont les activités plaquettaires sont majorées par rapport à l'activité vasodilatatrice. Cet effort répond au souci d'améliorer la tolérance et l'acceptabilité d'analogues de la prostacycline dont l'activité thérapeutique est actuellement plus ciblée vers les mécanismes de la coagulation que sur la vasomotricité. Cette possibilité existe sans qu'il soit précisé si cette dissociation doit faire distinguer des sous-groupes de récepteurs plaquettaires et vasculaire ou si elle résulte de différences dans l'accès des analogues à ces deux sites d'action.

## 2°/exemple de médicaments.

### 2-1 L'époprosténol

L'époprosténol est commercialisé en Grande Bretagne sous le nom de FLOLAN\* par les laboratoires Wellcome.

Son unique indication actuelle est la prévention de l'agrégation plaquettaire pendant la circulation extra-corporelle, il est administré à la posologie de 5 à 10 ng/kg/min. La perfusion débute 15 minutes avant la dialyse et se poursuit pendant toute la séance.

Les effets indésirables sont nombreux et fréquents: maux de tête, nausées, vomissements et diarrhées. Des cas de bradycardie associées à une hypotension ont été rapportés chez des volontaires sains à la posologie de 30 ng/kg/min.

### 2-2 Cicaprost. (36)

Cet analogue associe une stabilité chimique à une stabilité métabolique car son métabolisme hépatique par bêta-oxydation est limité par rapport à celui de l'Ilprost. Son affinité pour les récepteurs plaquettaires à la PG I<sub>2</sub> est comparable à celle de l'Ilprost. Une forme orale de cicaprost existe; la pharmacocinétique de cette présentation est linéaire dans les intervalles des posologies étudiées mais marquée d'une importante variabilité individuelle. La clairance corporelle est notablement inférieure à celle de l'ilprost et le temps de résidence moyen varie de 1 à 4 h. Il existe une corrélation satisfaisante entre les concentrations plasmatiques, les effets plaquettaires et la vasodilatation cutanée quantifiés par chromamétrie au niveau du visage.

### 2-3 Bétaprost.(36)

Le sel de sodium de cet analogue stable de la prostacycline a été principalement étudié après prise orale. Après prise unique, sa pharmacocinétique apparaît linéaire pour des doses allant de 50 à 200 µg, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en 15 à 60 minutes; la demi-vie plasmatique est d'environ 1 h. Le médicament est métabolisé en plusieurs métabolites dont certains sont glycurono-conjugués et dont le principal, le 2,3-dinor-béraprost, résulte d'une bêta-oxydation. Les effets indésirables, habituels, sont dose-dépendants et disparaissent de 2 à 3 h après les prises. Une étude analysée en aveugle a démontré, chez des patients atteints de lésions carotidiennes athéromateuses, une réduction significative de la radioactivité enregistrée en regard des lésions vasculaires après injection de plaquettes autologues marquées à l'indium.

### 2-4 Iloprost (ILOMEDINE\*). (10)

## III/ ILOPROST

### 1°/ Introduction et définition. (10)

L'Iloprodine est un analogue de PG I<sub>2</sub> développée par les laboratoires SCHERING.

Par rapport à la PG I<sub>2</sub> naturelle, l'Iloprodine possède une demi-vie plus longue et un rapport effet-dose supérieure, ce qui permet une diminution des effets secondaires notamment l'hypotension.

Ses propriétés lui permettent d'améliorer les malades présentant des troubles de la microcirculation au cours de l'évolution des arthériopathies telles que la thrombo-angéite oblitérante (TAO) et l'ischémie critique.

Ainsi, dans une pathologie où aucun traitement médical n'a jusqu'alors démontré son efficacité, l'Ilomédine permet de diminuer les douleurs et d'améliorer les troubles trophiques liés aux épisodes ischémiques de la TAO.

### 1-1 La thrombo-angéite oblitérante.

La première observation caractéristique a été relatée en 1879 par Von Winiwarter, mais c'est Léo Buerger qui, en 1908, a décrit la maladie qui porte son nom. La maladie de Buerger ou thrombo-angéite oblitérante (TAO) est une maladie vasculaire non artérioscléreuse, inflammatoire et thrombosant, atteignant de façon segmentaire les petites et moyennes artères et veines des membres inférieurs et supérieurs.

L'étiologie reste mystérieuse: si le rôle nocif du tabac est évident (les malades atteints sont presque tous de grands fumeurs), les résultats relatifs à une hypersensibilité aux composants du tabac et à une éventuelle responsabilité toxique de ces substances dans les lésions des cellules endothéliales sont actuellement controversés.

L'affection débute typiquement chez les hommes âgés de moins de 40 ans. Dans les pays occidentaux, la prévalence de la TAO est d'environ 1/25 par rapport à celle de l'athérosclérose oblitérante, et l'affection est plus fréquente dans les pays méditerranéens que dans ceux d'Europe du Nord.

La manifestation clinique la plus fréquente de la TAO est une ischémie mono ou bilatérale des pieds avec diminution des pouls pédieux. Des lésions trophiques apparaissent à l'extrémité des orteils, avec des épisodes récidivants

de nécrose tissulaire et de douleurs de décubitus. La claudication, quand elle est présente se localise souvent au pied; le même phénomène peut cependant survenir au membre supérieur; les membres supérieurs sont en effet touchés dans 20 à 50% des cas, selon différentes études.

Une gangrène peut apparaître et nécessiter une amputation, mais les patients cessant de fumer peuvent bénéficier d'une rémission de plusieurs années.

### 1-2 L'ischémie critique.

L'ischémie critique chronique des membres inférieurs est une ischémie menaçant généralement une extrémité, si cette situation persiste l'amputation devient nécessaire.

L'ischémie critique des jambes se décrit par des douleurs périodiques et persistantes au repos avec possibilité d'ulcération ou gangrène du pied et des orteils, de plus on note une diminution de la pression systolique à la cheville ou aux orteils.

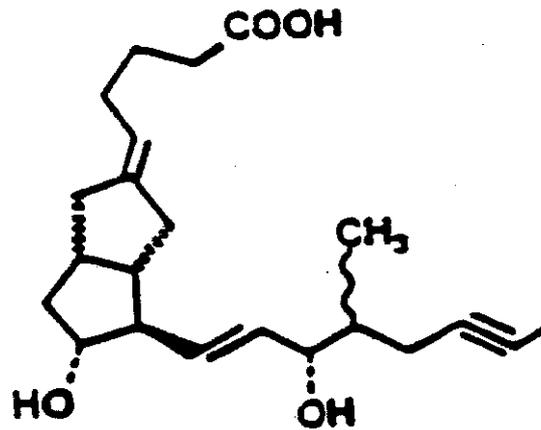
### 2°/ Formule et présentation.

Famille chimique : analogue chimiquement stable de la prostacycline.

Dénomination commune : (DCI) : Iloprost

Nom chimique : acide 5 [(E) - (1S, 5S, 6R, 7R) -7 - hydroxy - 6 - [(E) - 3S, 4RS) - 3 - hydroxy - 4 - methyl - 6 - inyl] - bicyclo[3,3,0] octane - 3 ylène - pentanoïque

Formule développée:



Formule moléculaire:  $C_{22}H_{32}O_4$

Poids moléculaire: 360,48

Présentation:

Ilomédine injectable se présente sous forme de solution aqueuse en ampoules de 1 ml contenant 0,100mg de principe actif.

Concentration : 0,100mg/ml. (boîte de 5 ampoules 2256,00 francs HT)

3°/ Indications et propriétés

Indication:

Traitement de l'ischémie critique des membres dans maladie de BUERGER.

#### Précaution d'emploi:

L'iloméidine doit être utilisé en milieu hospitalier pour permettre une étroite surveillance au cours du traitement surtout chez les patients ayant une pression artérielle basse.

De plus, la possibilité d'une grossesse chez la femme doit être exclue.

#### Posologie et mode d'emploi:

L'iloméidine est administré en perfusion IV. La dose est adaptée individuellement en fonction de la tolérance, et se situe entre 0,5 et 2 ng d'iloméidine par kg de poids corporel et par minute pour une perfusion de 6 heures par jour.

#### Durée du traitement :

La durée du traitement est de 4 semaines en général. Elle peut être réduite en cas d'efficacité précoce.

L'efficacité et la tolérance d'iloméidine n'ont pas été étudiées pour des durées de traitement supérieures à 4 semaines ou en cas de cures répétées.

La perfusion en continu pendant plusieurs jours est déconseillée.

#### Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont les flushs faciaux, les céphalées et de légères diminutions de pression artérielle.

Ces effets sont liés à l'activité thérapeutique du produit (vasodilatation) et dans la mesure où ils sont tolérables par le patient, ils ne doivent pas être à l'origine d'une réduction de dose.

En revanche, si des céphalées plus violentes et/ou des nausées surviennent, une réduction de dose s'impose.

L'apparition de vomissements, de crampes abdominales, d'une chute significative et durable de la pression artérielle, de tachycardie, de nausées et vomissements imposent l'arrêt immédiat du traitement, jusqu'à disparition totale des symptômes.

La perfusion pourra ensuite être reprise à la moitié du dosage initial.

#### Surdosage :

Un flush facial intense, des céphalées sévères, des douleurs des mains et du dos; une réaction vaso vagale avec pâleur brutale, accès de sueurs, nausées, vomissements, douleurs abdominales à type de crampes, diarrhées; une chute ou une augmentation de la pression artérielle, une tachycardie ou une bradycardie sont les symptômes caractéristiques d'un surdosage.

La survenue de ces effets doit imposer l'arrêt de la perfusion et le traitement des symptômes.

#### Liaisons aux protéines plasmatiques :

Dans le sang, 60% d'Iloédine sont liés aux protéines, essentiellement l'albumine.

#### Interactions médicamenteuses :

L'Iloédine inhibant l'agrégation plaquettaire, l'administration concomitante d' Héparine ou d'autres anti-coagulants de type antivitamine K augmente théoriquement le risque hémorragique. Si une hémorragie survenait il faudrait interrompre la perfusion d'Iloédine

#### Contre indications :

Compte tenu des études effectuées, des effets indésirables constatés, et des précautions habituelles avec tout nouveau médicament, les contre indications sont:

- Grossesse, allaitement, hypersensibilité à l'Iloprost.
- Affections où le risque hémorragique peut être accru sous l'effet de l'Iloprost sur les plaquettes (ulcères gastriques ou duodénal en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne).
- Troubles coronariens sévères ou angor instables, infarctus du myocarde dans les six mois précédents, insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, arythmies pathologiques, suspicions d'œdèmes pulmonaires.

#### 4°/ Etude clinique.

Une étude clinique a été réalisée sur 152 patients atteints d'une maladie de Buerger. Un groupe a été traité par l'Iloprost et l'autre par de l'aspirine pendant 28 jours.

A la fin de l'essai, le taux de malades n'ayant aucune douleurs était de 63% dans le groupe de l'Iloprost et de 28% dans le groupe de l'aspirine.

De même, 35% des malades atteints de troubles trophiques avaient cicatrisés sous Iloprost, contre 13% dans le groupe de l'aspirine. Pendant l'essai, deux patients dans chaque groupe ont dû être amputés. Cinq mois après la fin du traitement, 95 malades ont été revus et on a noté une amputation supplémentaire sous Iloprost et six sous aspirine.

Suite à cet essai, il semble donc que l'Iloprost ait une bonne efficacité sur les douleurs et les troubles trophiques liés à l'ischémie mais ici son effet préventif sur les amputations n'est pas ici nettement démontré.

## 5°/ Etude pharmacodynamique.

L'étude de l'Iloméline indique certains effets pharmacodynamiques divers :

### - Effet sur les artères et sur les veines :

Effet vasodilatateur (dose dépendante).

### - Effets sur les facteurs de l'hémostase :

L'Iloméline inhibe les trois phases de l'activation plaquettaire, il diminue également les interactions entre la paroi vasculaire et les plaquettes, induit la lyse des thrombus veineux et des agrégats plaquettaires, et allonge le temps de saignement. (45) (19) (55)

### - Inhibition de l'activation plaquettaire :

L'effet anti-agrégant plaquettaire est dose-dépendant. Une administration continue d'Iloméline pendant plusieurs jours entraîne une diminution des effets anti-agrégants plaquettaires avec un effet rebond à l'arrêt du traitement (sans conséquence clinique), ceci est fonction de la dose et de la durée de traitement et peut s'expliquer par la diminution de la densité des récepteurs à la prostacycline. Ce phénomène a conduit à adopter une durée de perfusion limitée à 6 heures par jour. (49)

### - Induction de la désagrégation plaquettaire :

L'Iloméline est capable d'induire la désagrégation plaquettaire. La désagrégation maximale (80 à 90% des agrégats) a été observée 15 minutes après l'adjonction du produit. Il est à noter que les concentrations entraînant une inhibition de l'activation plaquettaire et une désagrégation plaquettaire sont semblables.

- Action sur les autres systèmes :

-Fonction rénale : A des doses supérieures à 1ng/kg/min, l'Iloprodine augmente légèrement la diurèse et la natriurèse. Chez les sujets sains, des doses plus élevées (4 à 8 ng/kg/min) entraînent une augmentation dose-dépendante du débit sanguin rénal.

-Fonction respiratoire : effet myorelaxant in vitro.

Ces différents effets seront peut-être à l'origine de nouvelles indications de l'Iloprost dans les prochaines années.

6°/ Tolérance.

Des essais sur sujets sains ont porté sur 105 hommes et 4 femmes âgés de 21 à 30 ans. 72% des sujets ont ressenti des bouffées vasomotrices, 65% des céphalées, 25% des nausées. Les doses très élevées et prolongées ont entraîné des nausées accompagnées de vomissements, des douleurs abdominales et quelques cas de diarrhées.

Les études de pharmacologie clinique chez des patients ont porté sur 69 hommes et 25 femmes. La nature des effets indésirables, leur fréquence, la dose à laquelle ils sont apparus sont superposables à celles constatées chez les sujets sains. Les effets indésirables ayant imposé l'arrêt du traitement ont été dans deux cas une hypotension.

Le tableau ci-dessous exprime en pourcentage de patient chez lesquels un effet indésirable a été relevé au moins une fois au cours du traitement.

Effets indésirables	Nbre de patients (%)		Nbre de patients (%)	
	Iloméline n = 397		Placebo n = 326	
Céphalée	264	(67)	43	(13)
Bouffée vasomotrice	230	(58)	53	(16)
Nausée	145	(37)	29	(9)
Vomissement	84	(21)	13	(4)
Accès de sueur	71	(18)	22	(7)
Plainte abdominale	61	(15)	13	(4)
Réaction au lieu d'injection	53	(13)	13	(4)
Douleur au niveau du membre ischémié	45	(11)	13	(4)

#### 7°/ Conclusion.

L'efficacité de l'Iloméline dans le traitement de l'ischémie critique des membres dans la maladie de Buerger est démontré, néanmoins il n'est pas prouvé que son emploi onéreux et nécessitant une surveillance étroite des malades, permette de diminuer la fréquence du recours aux amputations.

#### IV/ PGE1 ET CARDIOPATHIES CONGENITALES DUCTO-DEPENDANTES. (9)

##### 1°/ Introduction.

Les nouveaux-nés atteints de cardiopathies congénitales dites ducto-dépendantes développent, dans les premières heures de la vie, des symptômes en rapport avec la fermeture du canal artériel, qui évoluent vers l'hypoxémie grave ou le collapsus avec acidose engageant ainsi quasi-constamment le pronostic vital.

La PROSTINE VR, dont le principe actif est la réplique de la prostaglandine E1, en laissant persister la perméabilité du canal artériel, permet le plus souvent de maintenir le nouveau-né en vie jusqu'au moment d'une chirurgie curative ou palliative.

##### 2°/ Les cardiopathies ducto-dépendantes.

On appelle "cardiopathies ducto-dépendantes" des malformations cardiaques congénitales dont les manifestations cliniques apparaissent au moment de la fermeture du canal artériel au cours des premières heures de la vie.

## 2-1 Circulation normale

### 2-1-1 Avant la naissance.

Le système circulatoire central du fœtus présente deux commutations entre les systèmes droit et gauche qui se ferment après la naissance:

- le foramen ovale dans le septum interauriculaire,
- le canal artériel entre l'artère pulmonaire et l'aorte.

La plus grande partie du sang oxygéné qui provient du placenta par l'intermédiaire de la veine cave cave inférieure (VCI) passe de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche à travers le foramen ovale, et constitue le principal élément d'irrigation du cerveau fœtal par l'intermédiaire des branches de la crosse de l'aorte. Le sang provenant de la veine cave supérieure (VCS) est principalement dirigé vers le ventricule droit (VD) d'où il est éjecté dans l'artère pulmonaire (AP) puis principalement l'aorte (AO) au travers du canal artériel. Pendant la vie fœtale, le maintien de la perméabilité du canal est un phénomène actif entretenu par l'hypoxémie artérielle et un taux circulant suffisant de PGE sécrétés par la paroi du canal et le placenta. (figure n°14)

### 2-1-2 Après la naissance.

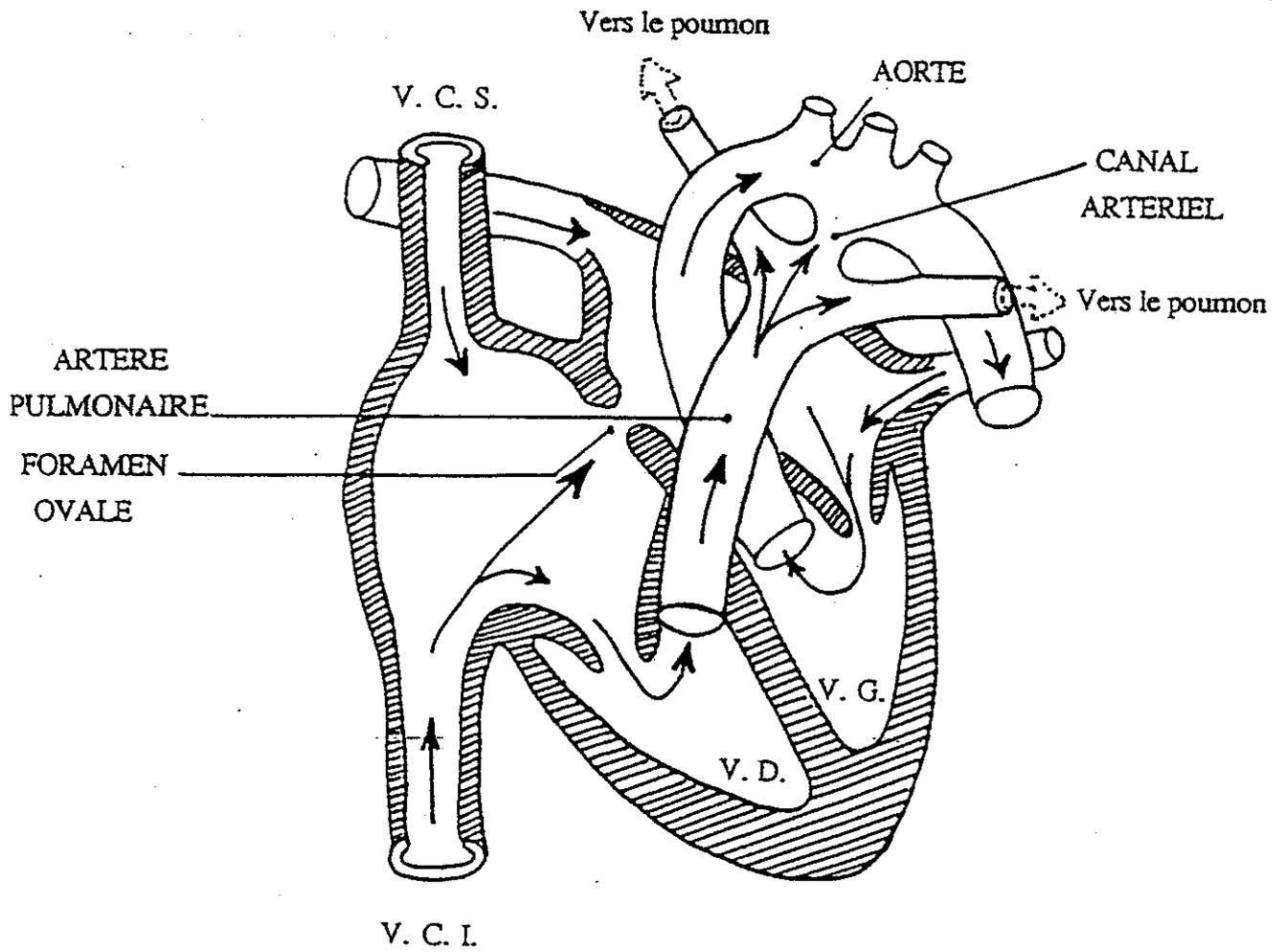
La naissance représente le passage d'une vie parasitaire aquatique à une vie autonome à l'air libre. Sur le plan cardiovasculaire un certain nombre de phénomènes complexes vont se réaliser.

L'établissement de la respiration et l'exclusion du lit vasculaire placentaire au clampage du cordon ombilical sont responsables de modifications hémodynamiques importantes:

- effondrement des résistances vasculaires pulmonaires,
- augmentation marquée des résistances vasculaires systémiques.

figure n°14

## Circulation fœtale



Il en résulte une réorganisation de la distribution sanguine au niveau du coeur et du système vasculaire.

Les poumons du nouveau-né mature deviennent immédiatement fonctionnels, entraînant, par la pression créée, l'oblitération du foramen ovale. Mais la fermeture définitive est un processus plus progressif étalé sur plusieurs mois consistant en la fusion de la valve avec le septum interauriculaire. Chez 85% des enfants, le foramen est définitivement fermé à 4 mois.

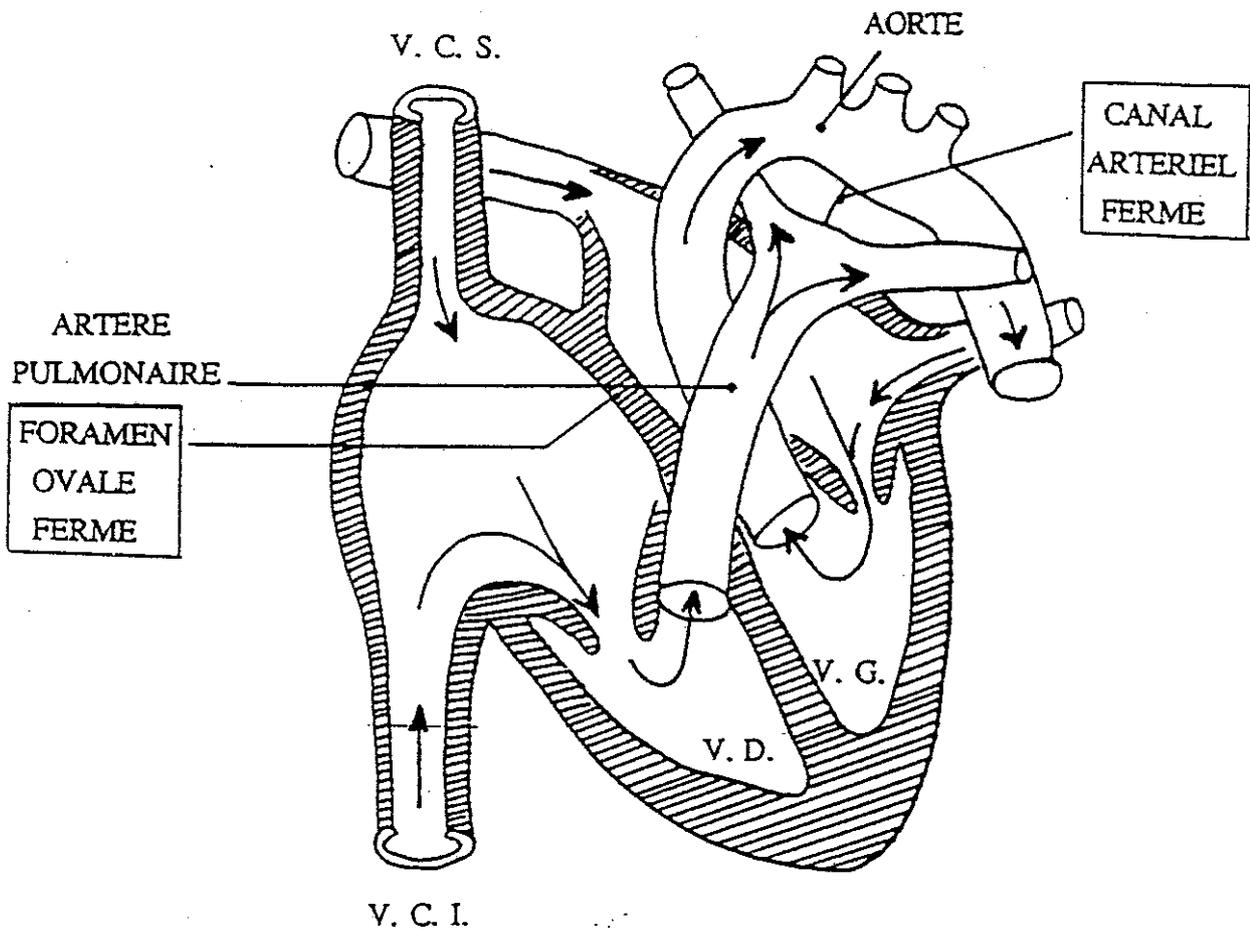
Parallèlement, le canal artériel encore partiellement perméable pendant 10 à 15 heures, verra son occlusion obtenue entre le 10ème et le 21ème jour de vie. A la naissance, la fermeture du ductus est d'abord fonctionnelle, réversible. Il s'agit d'une vasoconstriction liée d'une part à la brusque augmentation de la PaO<sub>2</sub>, d'autre part à la chute du taux de PGE qui est due à la diminution de leur synthèse (ligature du cordon et exclusion du placenta) et à l'augmentation de leur catabolisme (établissement de la circulation pulmonaire). La fermeture du canal devient ensuite anatomique et définitive. (figure n°15)

## 2-2 Circulation ducto-dépendante.

Une atrésie ou une sténose de l'artère pulmonaire ou de l'orifice tricuspide en est une malformation congénitale typique. Dans ce cas, tout le sang provenant des veines caves doit traverser le foramen ovale pour rejoindre la circulation systémique. La principal fonction du canal artériel est la vascularisation pulmonaire à partir de l'aorte. Si il se ferme, le débit pulmonaire et donc l'oxygénation du sang, chutent, conduisant aux conséquences de l'hypoxie et de l'anoxie tissulaires.

figure n°15

Après la naissance



### 2-3 Les cardiopathies ducto-dépendantes.

Ce type de malformations se classe en deux catégories :

#### 2-3-1 Les obstacles droits :

Ce type de malformations dépendant du maintien d'un shunt gauche-droite ductal est essentiellement représenté par :

- sténose ou atrésie pulmonaire (figure n°16)
- atrésie tricuspide
- sténose de fallot
- maladie d'Ebstein
- transposition de gros vaisseaux.

#### 2-3-2 Les obstacles gauches :

Dans ce type d'anomalies, une circulation systématique ne peut se faire que par le maintien d'un shunt droite-gauche ductal:

- coarctation sévère de l'aorte (figure n°17)
- interruption de la crosse de l'aorte (figure n°18)
- sténose orificielle aortique sévère
- atrésie mitrale
- transposition de gros vaisseaux avec septum interventriculaire intact.

La fréquence de ces malformations, en considérant un taux global de cardiopathies sévères de 3 pour 1000 naissances, concerne environ 200 à 250 enfants par an en France.

figure n°16

Circulation ducto-dépendante dans le cas  
d'une sténose ou atrésie de l'artère pulmonaire

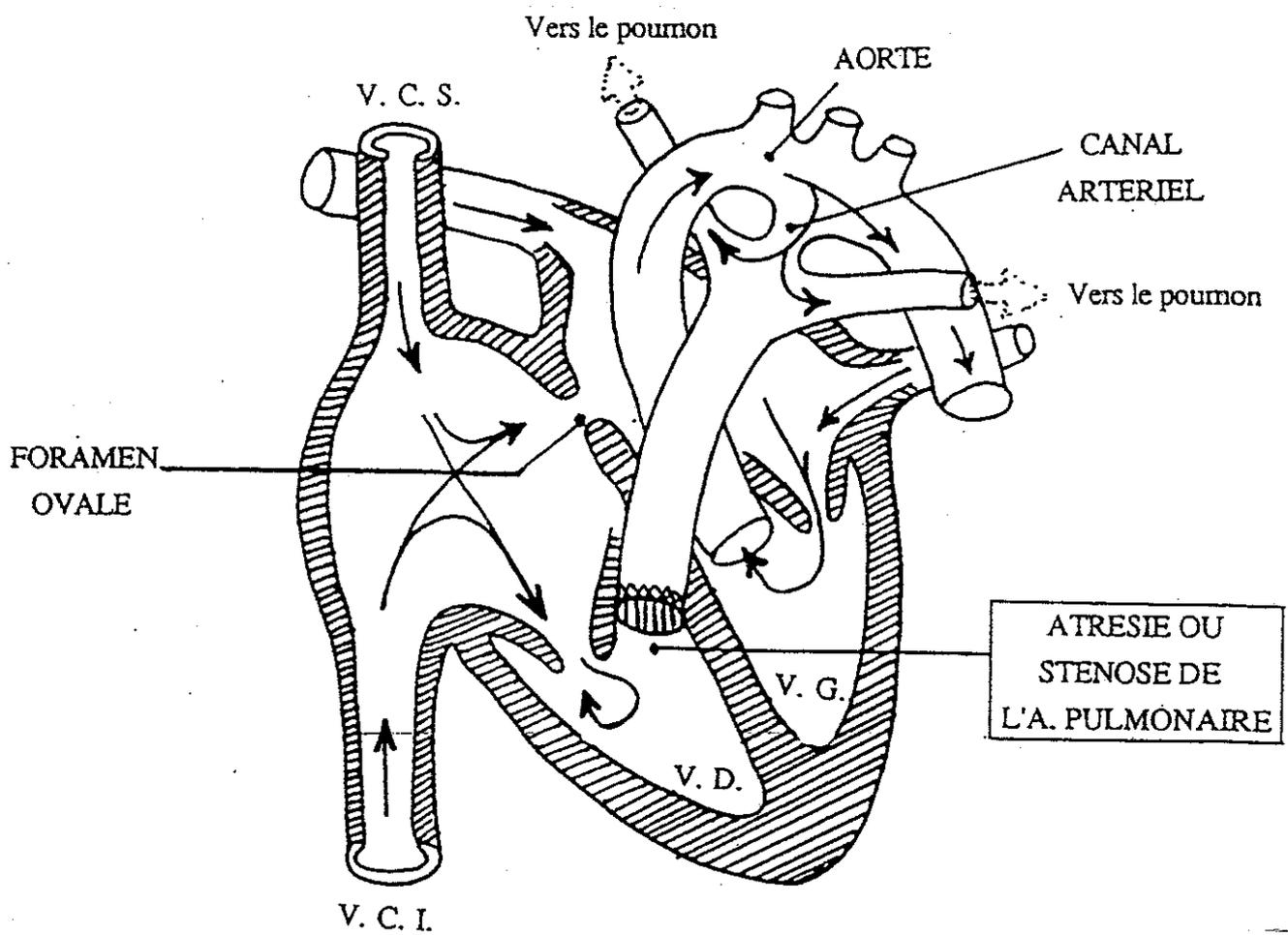


figure n°17

## Coarctation de l'aorte

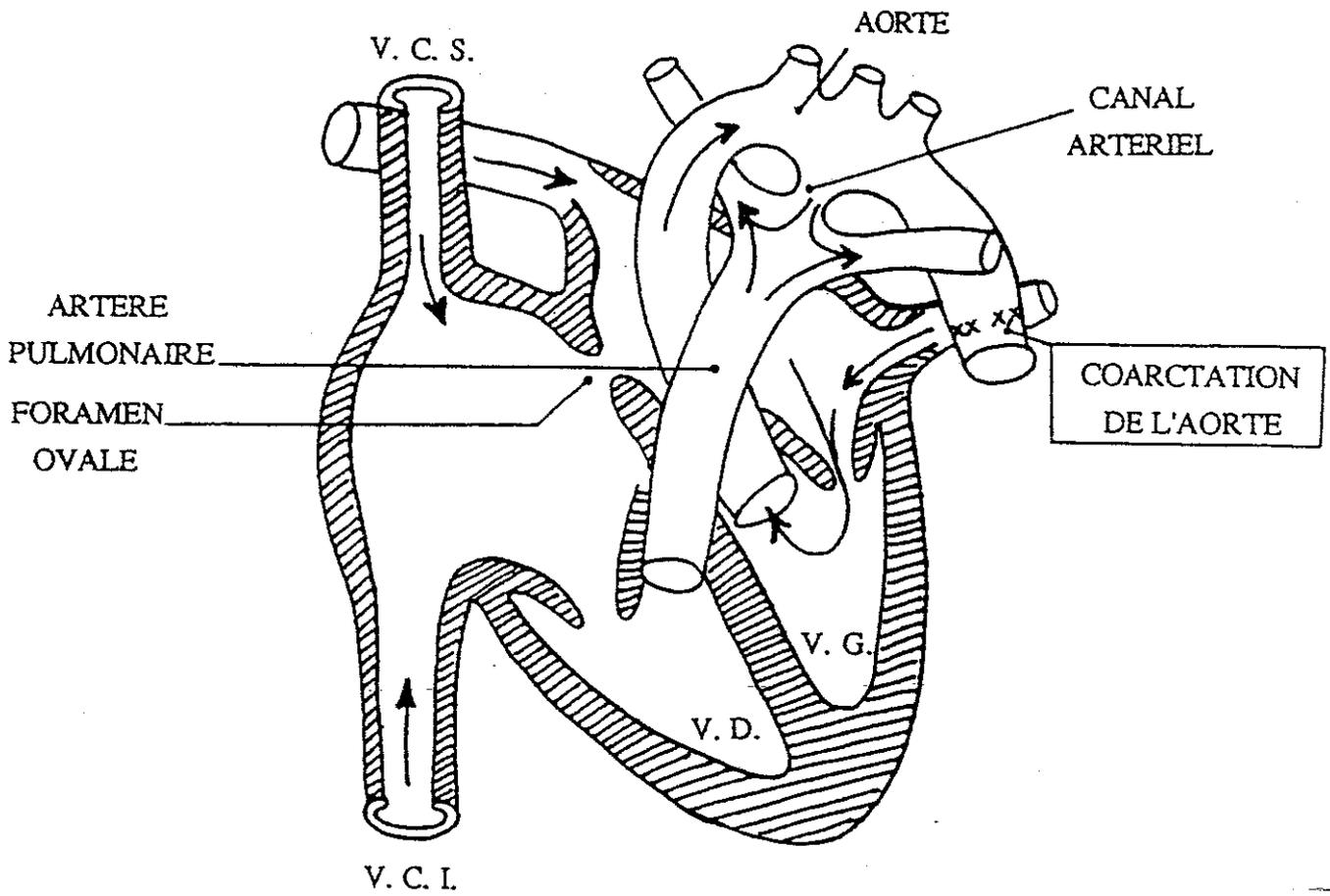
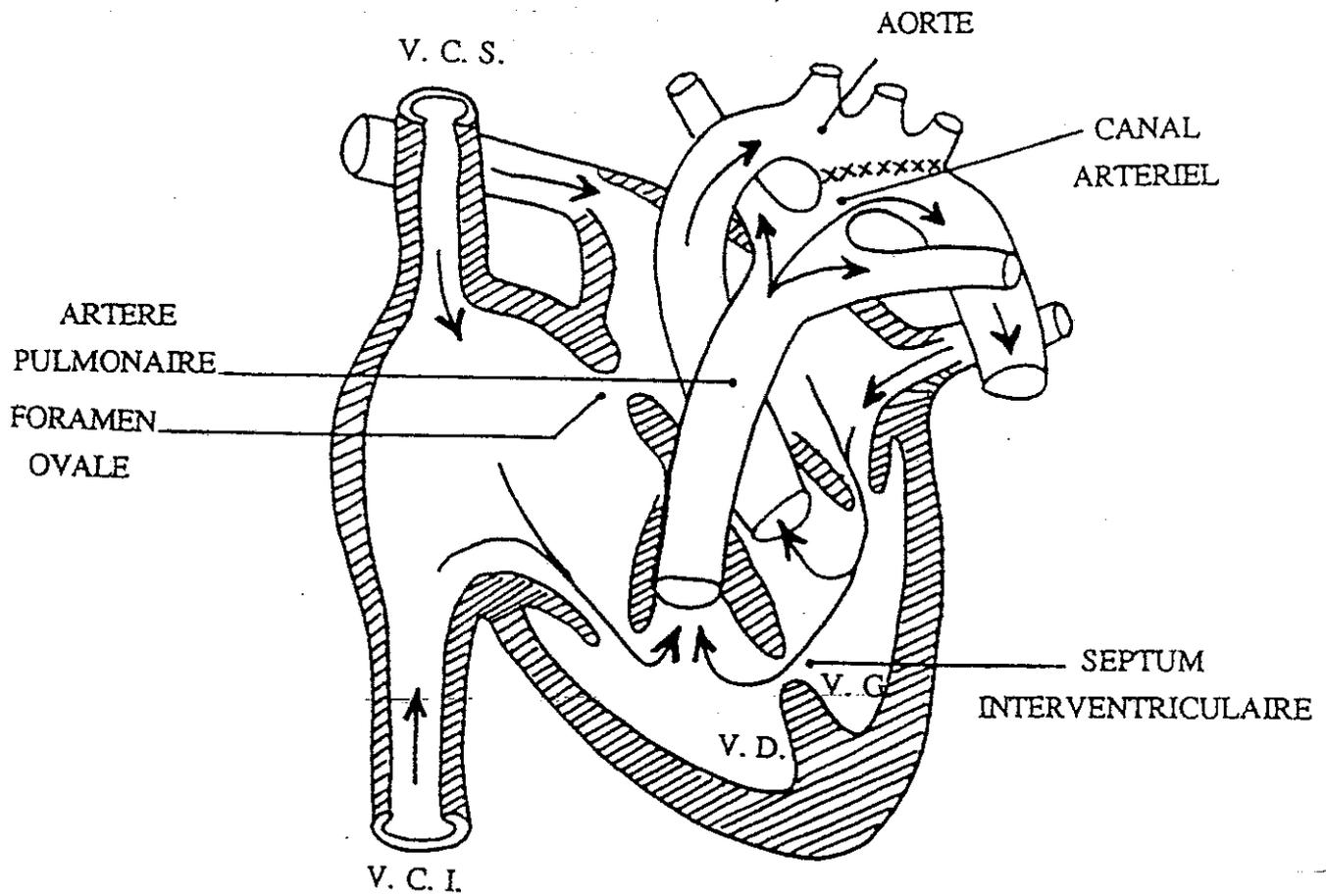


figure n°18

## Interruption de la crosse aortique



### 3°/ L'alprostadil et le maintien du canal artériel.

L'idée d'utiliser PG E<sub>1</sub> pour maintenir la perméabilité du canal artériel chez le nouveau-né fut la suite de travaux qui montrèrent que l'activité du composé sur le muscle lisse dépendait du taux d'oxygène. (Coceani et coll. 1966) (18). Le même auteur en 1973 (19) montre que, *in vitro*, PGE<sub>1</sub> relâche de façon intense des fragments de canal artériel d'agneau lorsque le taux d'oxygène est faible. Cette action est faible ou inexistante lorsque le fragment est placé dans un milieu riche en oxygène.

Starling et coll. 1974 (57) constatent un effet identique *in vitro* sur le canal artériel de veau. Sharpe et coll. 1975 (54) démontrent que, chez des rats et lapins nouveaux-nés, la PG E<sub>1</sub> administrée par voie sous cutanée réouvre un canal fermé.

Ces travaux et observations ont suggéré que les prostaglandines de type E pouvaient avoir une action sur le maintien de la perméabilité du canal artériel *in utero*, lorsque la teneur sanguine en oxygène est faible. Les travaux de Sharpe, 1974 (54), 1975 confirment cette hypothèse. L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines à des rates et des lapines gestantes à terme, entraîne *in utero* la fermeture du canal artériel foetal. De même, Heyman, 1976 (35) constate que l'administration gastrique d'acide acétyl-salicylique à des foetus d'agneaux à terme conduit à la fermeture du canal artériel et à une redistribution de la circulation sanguine. Cet effet est inversé par la perfusion intraveineuse de PGE<sub>1</sub> au foetus.

Ces travaux ont conduit à envisager l'utilisation thérapeutique de PGE<sub>1</sub> chez les nouveaux nés atteints de malformation cardiaque cyanogène, utilisation basée sur l'action du composé par le maintien de la perméabilité du canal artériel.

En effet, dans le cas de lésions telles que l'atrésie pulmonaire ou l'atrésie tricuspide avec septum interventriculaire intacte, le maintien de la circulation sanguine pulmonaire dépend de la persistance de la perméabilité du canal artériel. De même, dans le cas d'une atrésie aortique ou mitrale avec septum interventriculaire intact, ou d'une interruption de la crosse de l'aorte, le canal artériel est indispensable pour assurer la circulation sanguine de l'artère pulmonaire vers l'aorte. Dans ces deux cas, la fermeture après la naissance, du canal artériel, conduit rapidement à une acidose métabolique.

L'administration de PGE<sub>1</sub>, en maintenant la perméabilité du canal artériel, permet d'atteindre dans les meilleures conditions possibles l'intervention chirurgicale corrective de la lésion.

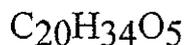
#### 4°/ PROSTINE VR\* (alprostadi) (9)

##### 4-1 Formule et présentation.

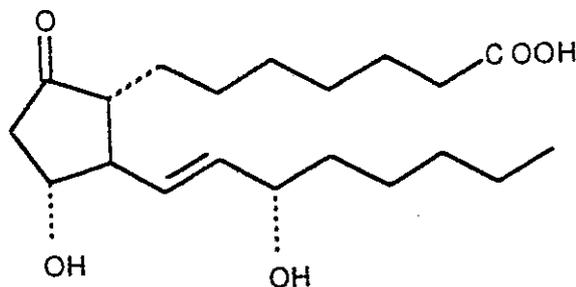
Nom chimique:

Acide ( 11 alpha, 13 E, 15 S)- 11, 15 - dihydroxy-9-oxoprost-13-en-1-oïque.

Formule brute:



Formule développée:



#### 4-2 Indications et propriétés.

##### Indications thérapeutique :

Maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante, notamment :

- obstacles droits
  - Sténose ou atrésie pulmonaire,
  - Atrésie tricuspide,
  - Tétralogie de Fallot,
  - Transposition des gros vaisseaux.
- Obstacles gauches
  - Coarctation de l'aorte,
  - interruption de la crosse de l'aorte,
  - Transposition des gros vaisseaux avec septum inter-ventriculaire intact.

##### Contre-indications :

Aucune dans l'état actuel des connaissances.

##### Mise en garde :

Des manifestations osseuses à type d'hyperostose réversibles après l'arrêt du traitement, ayant été rapportées chez l'animal et chez l'enfant lors de traitements supérieurs à douze jours, toute perfusion durant plus de sept jours est à éviter.

### Effets indésirables :

Les effets indésirables concomitants à la perfusion sont :

- Appareil cardiovasculaire : Flush (10%), Bradycardie (6,7%), Hypotension (3,9%), Tachycardie (2,8%), Arrêt cardiaque (1,1%), et oedème (1,1%).

- Système nerveux central : Fièvre (13,8%) et Apoplexie (4,1%).

- Système respiratoire : Apnée (11,5%) observée le plus souvent chez les nouveaux-nés cyanosés, particulièrement ceux ayant un poids de naissance inférieur à 2 kg, et apparaissant généralement au cours de la première heure de perfusion. Ainsi l'alprostadil ne doit être utilisé qu'en présence de moyens de réanimation respiratoire.

- Système digestif : diarrhée (1,6%)

- Hématologie : coagulation intravasculaire disséminée (1,1%)

- Métabolisme : hypokaliémie.

### Mode et voies d'administration :

La voie d'administration recommandée pour la PROSTINE VR est une perfusion intraveineuse dans une grosse veine. Une autre possibilité est celle d'un cathéter dont l'embout est placé en regard de l'abouchement du canal artériel, par l'intermédiaire de l'artère ombilicale; il est indispensable de diluer la préparation injectable dans du soluté isotonique stérile de chlorure de sodium ou de glucose.

La posologie initiale est de 0,1 microgramme d'alprostadil par kilogramme de poids corporel par minute (0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ ). Lorsqu'une réponse est obtenue (augmentation de la Pa O<sub>2</sub> dans les obstacles droits, de la pression artérielle systémique et du pH sanguin dans les obstacles gauches), réduire le débit de perfusion afin d'administrer la posologie minimale permettant le maintien d'une réponse thérapeutique.

Ainsi, le débit de perfusion peut être réduit de 0,1 à 0,05, puis 0,025 et 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ . Si la réponse obtenue à la posologie de 0,01 est insuffisante, le débit peut être réaugmenté jusqu'à 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ , bien que, en général, des débits de perfusion plus élevés ne produisent pas d'effet plus marqués.

La perfusion est poursuivie jusqu'à ce que l'acte chirurgical puisse être réalisé, ce qui n'est, en général, qu'une question d'heures.

L'alprostadil est recommandé chez des enfants âgés de moins de 10 jours. Des exceptions peuvent être envisagées si l'utilisation d'un tel traitement apparaît justifié.

#### Métabolisme :

L'Alprostadil, administré par voie orale, n'est pas retrouvé dans la circulation générale; il est dégradé en partie dans la lumière intestinale; la fraction absorbée est captée au premier passage par le foie.

Administré par voie intraveineuse, l'Alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demie-vie de l'ordre de 5 minutes. Il se fixe à plus de 95% aux protéines plasmatiques mais cette fixation protéique à relativement faible affinité ne limite pas le captage tissulaire, puisqu'au premier passage, les poumons captent 70% du produit.

Il est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes, dont les poumons, qui le dégradent rapidement.

Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.

#### 4-3 Conclusion

La prostaglandine E<sub>1</sub> permet de maintenir le nouveau né en vie jusqu'au moment de la chirurgie, dans les meilleures conditions possibles, et apporte ainsi une espérance de vie qui ne peut être obtenue par aucun autre produit actuellement sur le marché.

**LES PROSTAGLANDINES  
EN  
GASTRO-ENTEROLOGIE**

## I/ PHYSIOLOGIE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE. (23)

L'ulcère gastro-duodéal sous toutes ses formes a pour origine un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense de la muqueuse susceptibles de s'opposer à son développement.

L'épithélium muqueux est formé d'une seule couche de cellules présentant de nombreuses invaginations : les cryptes gastriques, au fond desquelles s'ouvrent des glandes dont la structure varie selon la région de l'estomac.

Les glandes du fundus secrètent l'acide chlorhydrique, le facteur intrinsèque, la pepsine et du mucus. Les glandes antrales secrètent du mucus et de la gastrine.

Ces différentes sécrétions sont dues à la composition cellulaire de la glande.

(figure n°19)

Les principaux facteurs d'agression sont l'acide chlorhydrique et la pepsine sécrétés dans le suc gastrique par les cellules pariétales (acide) et les cellules principales (pepsinogènes) de la muqueuse gastrique. La sécrétion acide est régulée par l'histamine et la gastrine. C'est ainsi qu'en bloquant les récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine, on inhibe la sécrétion acide gastrique.

L'épithélium gastro-intestinal maintient son intégrité contre les substances toxiques grâce à une variété de mécanismes cytoprotecteurs tels que la formation de mucus, la sécrétion d'ions bicarbonates et le flux sanguin muqueux. De plus il existe de nombreux mécanismes protecteurs au sein même de l'épithélium muqueux (tels que les mécanismes limitant la rétro-diffusion transépithétiale des ions H<sup>+</sup>, la possible neutralisation acide par les bicarbonates et le processus de régénération épithéliale permanent).

Alors qu'aucun de ces mécanismes de défense ne peut, à lui seul, prévenir les effets destructeurs de l'acide, chacun d'entre eux peut contribuer à préserver l'intégrité de l'épithélium gastro-intestinal.

La diminution de la résistance muqueuse secondaire à un défaut ou à une déficience d'un ou plusieurs de ces mécanismes de défense, augmente la probabilité de réapparition d'une ulcération. (figure n°20).

figure n°19

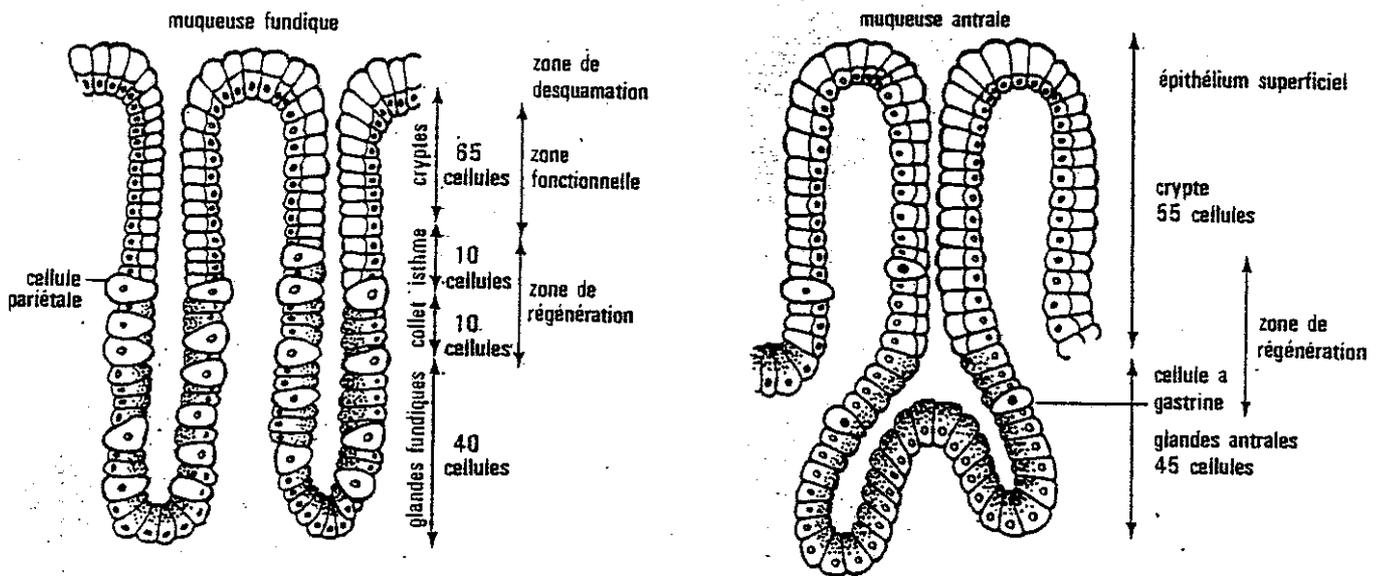
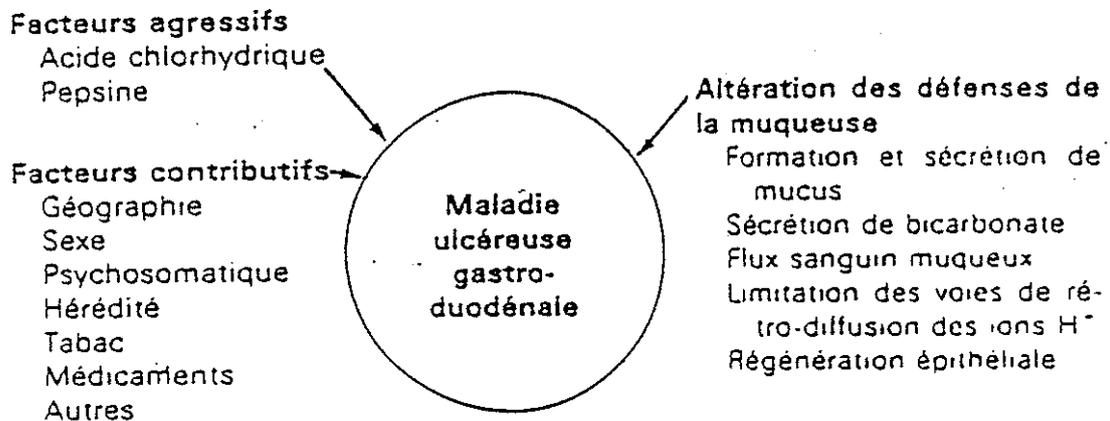


figure n°20

Facteurs intervenants dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse.



### III/ LES MECANISMES DE DEFENSE DE LA MUQUEUSE. (2) (41)

#### 1°/ Sécrétion et formation de la couche de mucus.

Le mucus couvre la surface luminale de la muqueuse du tractus gastro-intestinal, et peut être considéré comme un composant majeur de la couche aqueuse non agitée, il est composé de glycoprotéines qui forment un gel mou et viscoélastique. Plus la concentration en glycoprotéine est élevée, plus la viscosité du gel est importante.

Le mucus gastrique possède de nombreuses propriétés concourant à la défense de la muqueuse.

- par ses caractéristiques physico-chimiques, le mucus possède une fonction de lubrifiant qui facilite la progression du bol alimentaire et limite l'érosion mécanique.

- le mucus maintient un gradient de pH entre la surface de la cellule épithéliale et la lumière gastrique. Cette propriété est primordiale pour assurer le rôle de cytoprotection gastrique. ( figure n°21)

Le mucus élève une barrière qui maintient des quantités relativement faibles de bicarbonates (par rapport à la sécrétion acide totale) près de la surface muqueuse, il empêche ainsi leur neutralisation rapide par l'acide intraluminal.

De cette manière, le film de mucus adhérent limite le mélange de l'acide intraluminal avec les bicarbonates sécrétés par la muqueuse quantitativement beaucoup moins importants et crée ainsi un gradient de pH.

- le mucus joue également le rôle d'une barrière contre les enzymes protéolytiques (pepsine).

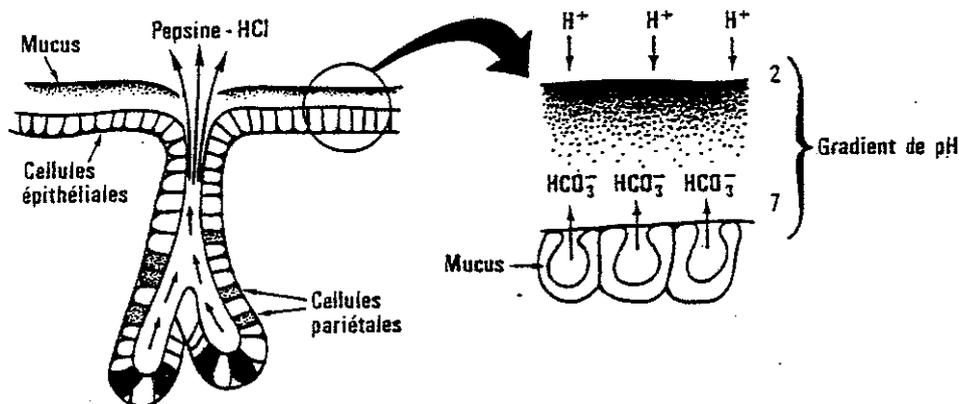
Le mucus n'est pas perméable à la pepsine dont le poids moléculaire est élevé.

De ce fait, les effets corrosifs de l'acide ne sont pas augmentés par la pepsine si le mucus est intact. La pepsine est cependant capable de dégrader le mucus et il existe un équilibre dynamique au niveau de la surface muqueuse entre la sécrétion de mucus et l'érosion secondaire à la protéolyse et l'abrasion mécanique.

- Enfin, le mucus pourrait posséder une activité anti-bactérienne.

figure n°21

### La barrière mucus-bicarbonate



### 2°/ La sécrétion bicarbonatée.

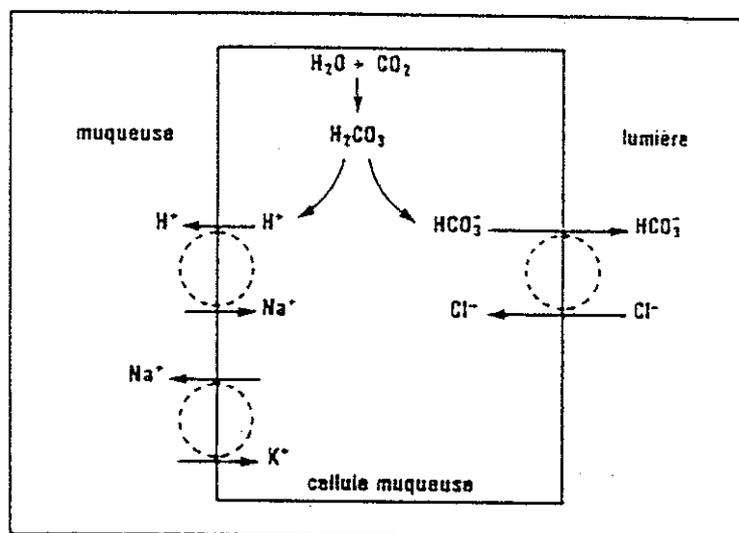
La cellule muqueuse est à l'origine non seulement d'une sécrétion de mucus mais aussi d'une sécrétion de bicarbonates. La conjonction de ces deux facteurs réalisant la " barrière mucus-bicarbonates" va constituer un élément majeur de la cytoprotection.

Au sein de la couche non agitée de mucus la sécrétion de bicarbonates (par les cellules épithéliales des muqueuses antrale et fundique) contribue à neutraliser

les ions  $H^+$  rétrodiffusant vers la cellule épithéliale. Le caractère de gel, propre au mucus occasionne un ralentissement de la diffusion des ions  $H^+$  estimée à une vitesse quatre fois moindre que celle de leur diffusion au sein d'une couche aqueuse. Il est ainsi concevable qu'une sécrétion de bicarbonates puisse tamponner une sécrétion acide quantitativement dix fois plus importante. Le site de neutralisation des ions  $H^+$  est extracellulaire. ( figures n°21 et n°22)

figure n°22

## Mouvements ioniques dans la cellule muqueuse



3°/ le flux sanguin muqueux.

Le flux sanguin muqueux est un élément essentiel de la protection de la muqueuse gastrique.

Il intervient de plusieurs façons :

- par l'apport d'oxygène nécessaire au métabolisme énergétique de la cellule épithéliale dont dépend sa fonction sécrétoire.

- par tamponnement de la rétrodiffusion acide en débarrassant les cellules de l'excédent d'acide.

- par apport de bicarbonates qui, grâce au maintien du pH intramural vont pouvoir neutraliser les ions  $H^+$  ayant rétrodiffusés dans la muqueuse.

#### 4°/ régénération de l'épithélium.

La qualité de la barrière muqueuse est largement fonction du niveau de renouvellement des cellules de surface. Les mitoses sont fréquentes dans la partie profonde des cryptes.

Toutes les cellules des cryptes et de l'épithélium de surface prennent naissance dans cette zone et sont poussées jusqu'à la surface où elles s'exfolient.

Le temps de migration des cellules à mucus depuis leur site de formation jusqu'à la surface muqueuse est de deux à six jours. La régulation du renouvellement cellulaire de l'épithélium gastrique fait intervenir de nombreux facteurs alimentaires, nerveux ou hormonaux. Parmi ceux-ci, la gastrine et la cholecystokinine possèdent une action trophique sur l'épithélium de surface, alors que la somatostatine se révèle inhibitrice du renouvellement cellulaire de l'épithélium tant fundique qu'antral. La durée de vie d'une cellule est de 70 à 120 heures. Le flux sanguin muqueux par l'apport d'éléments énergétiques joue un rôle important dans la régénération cellulaire.

### III/ L' ULCERE.

Le mécanisme de la formation des ulcères gastriques et duodénaux est encore incomplètement connu. Plusieurs facteurs semblent intervenir de façon probablement différente dans l'ulcère gastrique et dans l'ulcère duodénaux.

(figure n°20)

- Rôle de la sécrétion chlorydropeptique.

Aucun ulcère n'apparaît en l'absence de sécrétion acide et celle-ci semble nécessaire à leur constitution.

L'augmentation de sécrétion acide ou de pepsinogène est donc l'une des causes de formation d'ulcères

- Rôle du réflexe duodéal-gastrique.

Les sels biliaires et/ou les enzymes pancréatiques qui font intrusion dans l'estomac lors de reflux peuvent être responsables d'effets pathogènes sur la muqueuse gastrique. En cas de pH duodéal acide, les sels biliaires peuvent exercer une action de détersion vis-à-vis de la muqueuse. Il en résulte, indépendamment de la mucolyse peptique, une réduction des couches de mucus duodéal et gastrique.

- Rôle d'un défaut de protection de la muqueuse.

Les lésions ulcéreuses peuvent être aussi la conséquence d'une diminution de défense de la muqueuse avec en particulier une altération de la barrière mucus-bicarbonate, contribuant ainsi à l'acidification de la muqueuse. Cette altération peut s'expliquer par :

- un défaut dans la sécrétion duodéal de bicarbonate
- un mucus anormal, constitué essentiellement de glycoprotéines de faibles poids moléculaire, d'où une couche de mucus plus fine, s'opposant moins efficacement à la rétrodiffusion des ions  $H^+$

- Les rôles du *compylobacter pylori* encore appelé *Héliobacter* et, des PG sont encore mal définis.

Comme les prostaglandines stimulent la plupart des facteurs de défense gastrique et que leurs analogues semi-synthétiques accélèrent, la cicatrisation des ulcères gastriques ou duodénaux, on peut penser qu'un déficit local en prostaglandines pourrait faciliter le développement d'un ulcère.

Plusieurs études ont été consacrées à ce sujet et en raison de l'importante difficulté à mesurer les prostaglandines chez l'homme, leurs résultats sont souvent contradictoires.

Quand au *C. pylori*, on sait qu'il est la cause la plus fréquente des gastrites antrales qui sont souvent associées à l'ulcère duodéal. Pour certains auteurs, l'infection à *C. pylori* serait le premier temps de la maladie ulcéreuse : la gastrite, ainsi induite, prédisposerait aux lésions érosives et ulcéreuses.

Le pouvoir pathogène de *C. pylori* pourrait s'expliquer par l'émission d'une cytotoxine qui provoquerait des altérations des cellules épithéliales gastriques.

(52)

#### **IV/ LES DIFFERENTES METHODES DE TRAITEMENT DE L'ULCERE.**

Au cours des dernières années, le traitement de la maladie ulcéreuse s'est profondément modifié par l'introduction de nouveaux médicaments.

Parmi ceux-ci on distingue:

- les médicaments diminuant l'acidité avec les anti-acides et les anti sécrétoires que sont :
  - les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2)
  - un anti-cholinergique
  - un inhibiteur de la pompe à protons
- les protecteurs de la muqueuse :
  - le sucralfate
  - un sel de bismuth
- et les médicaments anti-sécrétoires et cyto-protecteurs :
  - les prostaglandines

## 1°/ Les médicaments diminuant l'acidité

Les anti-acides sont des mélanges, variables selon les spécialités, de sels d'aluminium et de magnésium. Leur propriété majeure est de s'opposer aux ions  $H^+$  du contenu gastrique soit par neutralisation, soit par effet tampon.

Ils sont surtout utilisés à titre antalgique. Ils peuvent accélérer la cicatrisation de l'ulcère gastrique ou duodéal, à condition d'être administrés à doses importantes et répétées. Ils sont également efficaces dans la prévention des ulcères de stress.

En pratique, on les utilise comme médication adjuvante des autres thérapeutiques. (23) (40)

Les antagonistes des récepteurs  $H_2$  de l'histamine sont au nombre de quatre à être commercialisés aujourd'hui en France :

- CIMETIDINE : Tagamet\*, Edalène\*
- RANITIDINE : Azantac\*, Raniplex\*
- FAMOTIDINE : Pepdine\*
- NIZATIDINE : Nizaxid\*

Ils inhibent la sécrétion gastrique acide et peptique en bloquant les récepteurs  $H_2$  de la cellule pariétale. (figure n°23)

Leur efficacité dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie ulcéreuse, leur bonne tolérance ainsi qu'un schéma posologique simplifié (1 à 2 prises par jour) font que ces médicaments dominent, aujourd'hui en pratique, le traitement des lésions ulcéreuses gastro-duodénales. (38) (59)

Les anti-cholinergiques ont été les premiers anti-sécrétoires utilisés dans la maladie ulcéreuse. Autrefois représentés par l'atropine et ses dérivés, ils ont été remplacés par la PIRENZEPINE Gastrozépine\*. Elle inhibe la sécrétion acide par blocage des récepteurs muscarinique M1 du pôle séreux de la cellules pariétale fundique. (figure n°23)

Les dérivés substitués des benzimidazolés sont représentés par l'OMEPRAZOLE, Mopral\*. C'est un inhibiteur de la pompe à protons ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> des cellules pariétales, qui assure l'excrétion d'un ion H<sup>+</sup> en échange d'un ion K<sup>+</sup> (fig cous). Son action s'exerce donc au stade terminal de la sécrétion acide et elle ne dépend pas de la nature des stimuli. Son action très puissante et prolongée permet d'obtenir une efficacité supérieure à celle des anti-H2. (14) (38)

### 2°/ Les médicaments protecteurs de la muqueuse

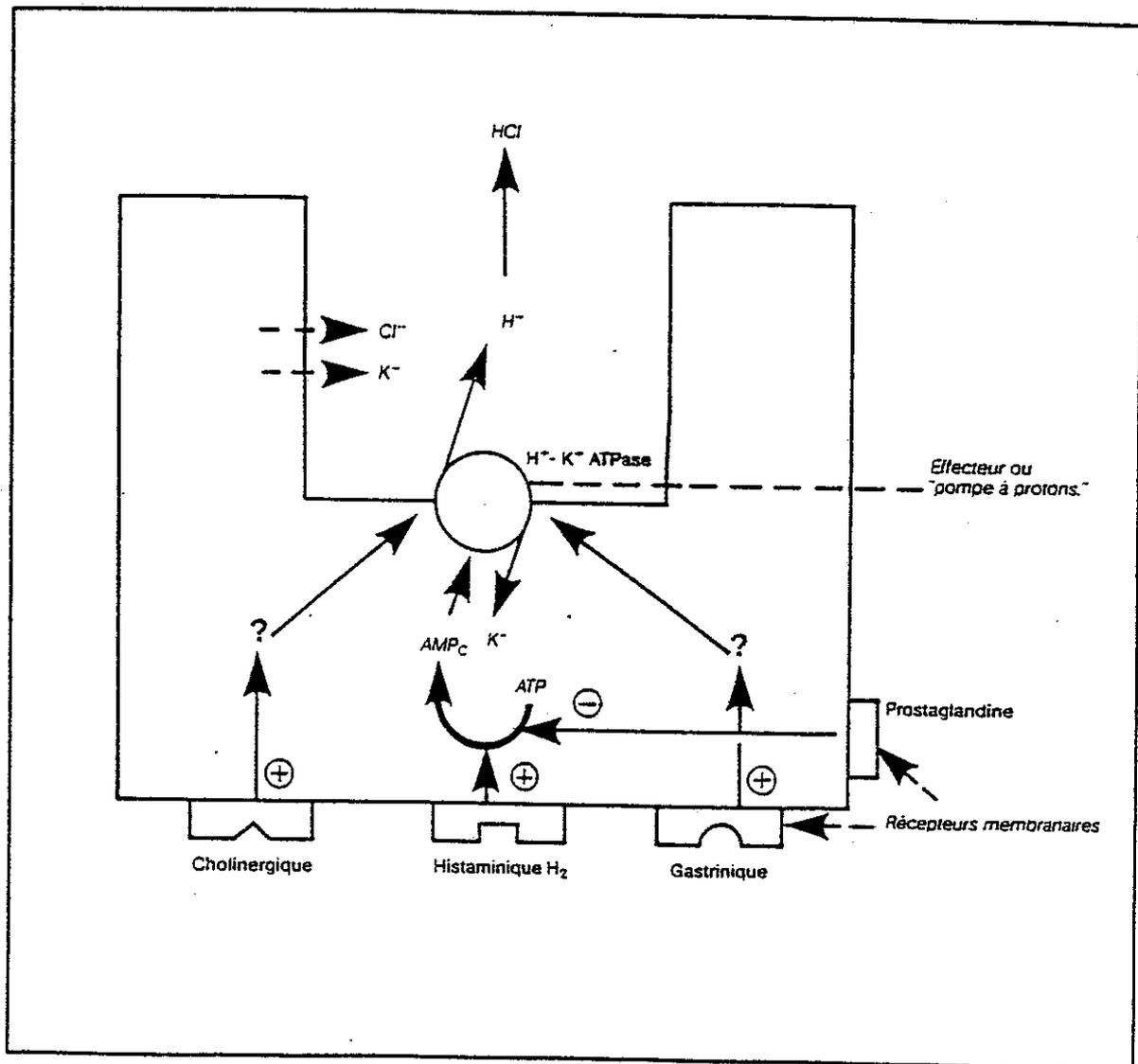
Le SUCRALFATE, Kéal\*, Ulcar\*, est un sel basique d'aluminium et de sulfate acide de saccharose. En milieu acide, il se polymérise sous forme d'une substance pâteuse et visqueuse chargée négativement: Le polyanion de sucralfate. Celui-ci se fixe préférentiellement sur les protéines chargées positivement du cratère ulcéreux. Le Sucralfate isole et protège ainsi l'ulcère du contenu gastrique.

### 3°/ Les prostaglandines

Les analogues de synthèse des PG E sont proposés dans le traitement de l'ulcère en raison de leurs propriétés anti-sécrétoire et cytoprotectrice.

figure n°23

## Sites d'action des médicaments antisécrétoires



## VI/ ROLE DES PROSTAGLANDINES.

### 1°/ Inhibition de la sécrétion acide gastrique.

Leur action antisécrétion s'exerce au niveau de la cellule pariétale de l'estomac en empêchant la formation d'AMPc grâce à la présence d'un récepteur spécifique des PG E. (figure n°23)

### 2°/ La cytoprotection.

- Sécrétion de mucus : les prostaglandines stimulent la sécrétion de mucus qui protège la muqueuse en formant un barrière physique et en exerçant un effet tampon.

- Sécrétion de bicarbonates : Elle est stimulée par les prostaglandines.

- Flux sanguin : Les PG E vasodilatatrices permettent d'augmenter ce flux sanguin et donc d'augmenter l'oxygénation ainsi que l'élimination de l'excédent d'acide.

- Stimulation des phospholipides de surface : Une couche mince de phospholipides à la surface de la muqueuse gastrique constitue un film hydrophobe empêchant un contact direct de substance aqueuses avec les cellules sous-jacentes. Cette couche lipidique pourrait être le médiateur la cytoprotection par les prostaglandines. Toutefois, ce mécanisme ne peut expliquer la cytoprotection vis-à-vis de l'alcool qui devrait dissoudre les phospholipides.

- Accroissement du renouvellement cellulaire sous-muqueux : Ces mécanismes de cytoprotection ne sont pas complètement élucidés. Il est possible qu'ils soient plurifactoriels et peut-être même différents selon la région agressée.

## VII/ UTILISATION DES PROSTAGLANDINES DANS LE TRAITEMENT DE L'ULCERE.

### 1°/ Le misoprostol. (4)

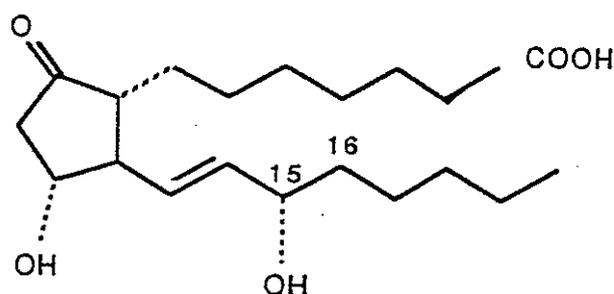
Il est synthétisé et commercialisé par les laboratoires SEARLE sous le nom de CYTOTEC 200µg.

C'est un analogue stable de la PG E1.

Pour permettre l'utilisation par voie orale, la molécule de PG E1 a subi quelques modifications. (figure n°24)

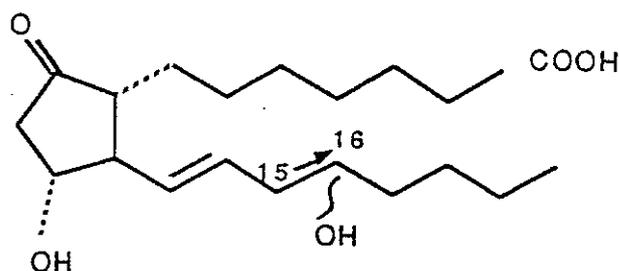
figure n°24

#### Passage de la PGE<sub>1</sub> au misoprostol



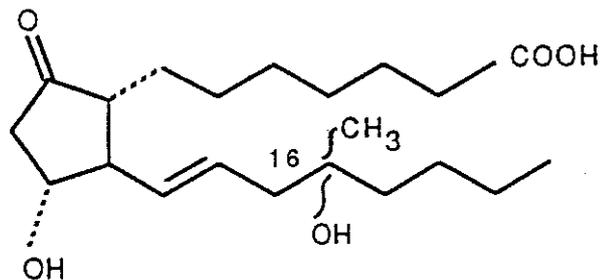
En effet, le passage du groupement hydroxyle de la position 15 à la position 16 permet d'obtenir un produit ayant moins d'effets secondaires et partiellement actif par voie orale. (figure n°25)

figure n°25



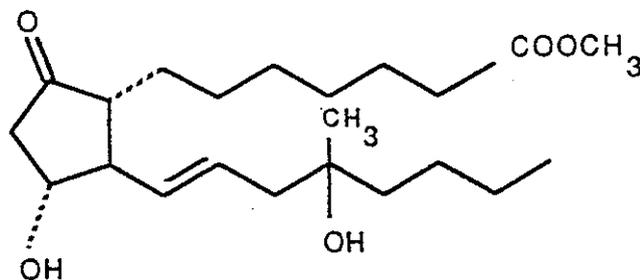
L'adjonction d'un radical méthyle en position 16 renforce l'activité per os, mais surtout augmente la durée d'action en s'opposant au processus d'oxydation du groupement hydroxyle. (figure n°26)

figure n°26



Molécule d'arrivée :

le misoprostol : c'est l'ester méthylique de  
la 15 - déhydroxy - 16 - méthyl - 16 - hydroxy - PGE1



### 1-1 Propriétés

\* le misoprostol paraît augmenter la sécrétion gastrique de mucus et de bicarbonate ainsi que le flux sanguin muqueux.

\* Par ailleurs, aux posologies préconisées en clinique, le misoprostol a des propriétés anti-sécrétoires comparables à celle des anti-histaminique H2 (cimétidine, ranitidine).

## 1-2 posologies

L'effet cytoprotecteur intervient à faible dose (50 µg 4 fois par jour ou 200µg 2 fois par jour) alors que l'effet anti-sécrétoire n'apparaît qu'à 200µg 4 fois par jour. Ce qui a pour conséquence de fixer la posologie journalière à 800µg sachant que l'effet anti-sécrétoire est indispensable à l'activité anti-ulcéreuse du Cytotec\*.

## 1-3 Indications

Le misoprostol a été commercialisé en 1987. Son indication était alors le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif.

Dans 5 études portant sur l'ulcère duodéal, le misoprostol s'est montré supérieur au placebo de 800µg (4 comprimés) par jour. A cette même posologie, il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre le misoprostol et la cimétidine (Tagamet\*, Edalène; utilisée à la dose de 800µg et de 1200µg dans deux autres).

Dans l'ulcère gastrique, une vaste étude multicentrique européenne a, de même, montré une absence de différence d'efficacité entre 800µg de misoprostol et 1200µg de cimétidine. Des doses plus faibles de misoprostol (100 ou 400µg) ne sont pas supérieures au placebo dans cette indication.

En termes d'efficacité, il n'est pas prouvé que Cytotec\* soit un progrès thérapeutique par rapport aux autres antiulcéreux disponibles. (13)

Cependant moins de 2 ans après sa mise sur le marché (avril 1988), le misoprostol a obtenu une nouvelle indication :

"traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable".

#### 1-4 Effets indésirables

##### - Muscle lisse intestinal

Les effets secondaires les plus importants semblent liés à l'action du misoprostol sur le muscle lisse intestinal. Selon les études, 6 à 22% des patients traités se plaignent de diarrhées. Des douleurs abdominales (difficile à analyser chez un patient ulcéreux), dyspepsie et nausées ont été également rapportées (5 à 18% des cas).

La diarrhée due au misoprostol est dose dépendante, mais l'incidence de la diarrhée augmente lors de l'administration en deux prises quotidienne, il convient donc de fractionner la dose administrée en 4 prises.

##### -Appareil génital.

Le misoprostol à la dose de 100µg entraîne une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions utérines. Il est donc contre-indiqué chez la femme enceinte. Il doit être prescrit uniquement sous contraception efficace.

##### - Appareil respiratoire.

Le misoprostol semble entraîner une légère dilatation du muscle bronchique avant et après l'exercice.

##### - Appareil cardo-vasculaire.

Le misoprostol n'a montré aucun effet significatif sur la pression artérielle, le pouls ou la température corporelle.

- Tolérance biologique.

Une étude clinique portant sur 2300 sujets : 400 sujets sains et 1900 sujets atteints d'un ulcère a montré qu'il n'y avait pas de modifications significatives des constantes biologiques, aussi bien sanguines qu'urinaires.

- Les glandes endocrines

Il semble que le misoprostol n'influence pas les sécrétions endocriniennes (prolactine FSH, LH, hormone de croissance, THS, Thyroxime oestradiol, progésterone, testostérone).

Une étude cependant a montré une légère augmentation du cortisol circulant chez les femmes.

- fonction plaquettaire.

Le traitement par le misoprostol semble associé à une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cet effet est généralement faible et inconstant.

### 1-5 Pharmacocinétique.

Le misoprostol est rapidement absorbé par voie orale, le pic plasmatique est obtenu après environ 30 minutes.

Le produit est rapidement et complètement métabolisé (par désesterification).

La demi-vie d'élimination se situe entre 1,5 et 1,7 heure, environ 80% de la dose étant éliminée en 24 heures.

La plus grande partie est éliminée dans les urines ( 64-73%), le reste étant éliminé par les fèces (15%)

## 1-6 Comparaison avec les autres anti-ulcéreux.

### - Comparaison misoprostol/Cimétidine -

A la dose de 200µg 4 fois par jour, le misoprostol est aussi actif que la cimétidine (300mg x 4) après 4 semaines de traitement. Il n'existe pas de différence significative entre les deux molécules que ce soit dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal. Le seul effet indésirable plus fréquent avec le misoprostol qu'avec la cimétidine est la diarrhée.

En ce qui concerne le traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable, il semble que le misoprostol soit plus intéressant que la cimétidine.

Une étude menée par Roth et Col. (53) a montré que pour le traitement des lésions induites avec poursuite des AINS ou pour la prévention de telles lésions, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les résultats de la cimétidine et ceux du placebo.

Au niveau gastrique, le misoprostol est significativement plus efficace que la cimétidine dans la protection contre les lésions induites par l'anti-inflammatoire. Par contre, au niveau duodéal, les deux médicaments sont efficaces.

Ceci n'est pas surprenant sachant le rôle important joué par la sécrétion gastrique acide dans le développement de l'ulcère duodéal.

## 1-7 Conclusion

Lors de sa mise sur le marché en 1987, le cytotec avec sa seule indication (traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif) n'apportait rien de nouveau mise à part l'utilisation des analogues de prostaglandines par voie orale. Son efficacité était plus ou moins identique à la cimétidine et d'autre part, les diarrhées survenant généralement en début de traitement pouvait parfois limiter son utilisation.

Par contre sa nouvelle indication en 1989 le place comme le seul anti-ulcéreux à avoir une action sur l'ulcère induit par les AINS.

Il semble donc logique, dans l'état actuel des connaissances, de préférer le misoprostol aux autres anti-ulcéreux chaque fois qu'il paraît nécessaire de poursuivre un traitement par AINS malgré l'existence de lésions gastroduodénales.

### 2°/ L'enprostil (GARDRINE\*; FUNDYL\*)

L'enprostil est une prostaglandine E<sub>2</sub> de synthèse, qui fut mise sur le marché en 1988 et fut retirée en novembre 1991, suite à des troubles digestifs important.

Les indications de l'enprostil étaient le traitement de l'ulcère gastrique et duodéal évolutifs. Les indications n'ont pas été élargies au traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS.

**LES PROSTAGLANDINES EN GYNECO-  
OBSTETRIQUE**

## **I/ PRINCIPES GENERAUX**

### **1°/ Introduction.**

Les prostaglandines ont vu s'écouler plus de trente ans, entre leur découverte et les premiers essais thérapeutiques en obstétrique.

L'utilisation des prostaglandines en obstétrique repose principalement sur leur remarquable capacité à stimuler les contractions utérines à tous les stades de la grossesse.

En 1968, elles sont utilisées pour la première fois chez la femme. Par la suite, les travaux se multiplient et on découvre leurs avantages par rapport à l'ocytocine, non active à toute époque de la grossesse.

### **2°/ Les interruptions de grossesse**

#### **2-1 Législation, étiologie et diagnostic.**

Elles interviennent principalement au début du premier trimestre et durant le second trimestre de la grossesse;

Jusqu'au terme de dix semaines d'aménorrhée révolues, on entre dans le cadre de la législation sur l'IVG ( Interruption Volontaire de Grossesse).

Les motifs qui justifient l'avortement, sont le plus souvent d'ordre privé et peu fréquemment d'ordre thérapeutique. Dans ce dernier cas, ils sont dûs à une maladie grave maternelle, car à ce stade le diagnostic posé ne peut concerner l'embryon. Généralement, cette maladie est connue et soignée avant le début de la grossesse; sinon elle est découverte en tout début de grossesse, l'avortement entre dans le cadre de la loi sur l'IVG et donc intervient rarement au second trimestre.

Les interruptions de deuxième trimestre ne peuvent être que pour motif thérapeutique. Leur mise en place n'est jamais anodine, que ce soit sur le plan psychologique ou sur le plan législatif.

Ces interruptions doivent être orchestrées par deux médecins différents : l'un d'eux exerçant en temps normal à l'hôpital ou en clinique, mais l'autre étant membre d'une liste d'experts délégués par la Cour de Cassation ou la Cour d'Appel.

Les deux praticiens établissent leur diagnostic séparément, avant d'avoir une discussion commune dans le but d'établir une attestation certifiant que la mère est en danger ou que l'enfant est atteint d'une affection incurable au moment du diagnostic. L'acte médical qui en découle est le plus souvent un avortement eugénique du second trimestre. Cette pratique cherche en effet à éviter les naissances en cas de maladies héréditaires graves. Du fait de la surveillance précoce de grossesse qui se pratique actuellement, et du développement des méthodes de diagnostic prénatal des anomalies congénitales, cette situation se rencontre de plus en plus fréquemment, tendance qui n'est appelée qu'à s'accroître car le dépistage doit devenir systématique.

Les praticiens ont le choix entre plusieurs méthodes différentes.

Le premier examen praticable est une échographie, réalisable à partir de 12 à 15 semaines d'aménorrhées. A cette époque, on peut mettre en évidence:

- des malformations rénales,
- des malformations digestives
- une hydrocéphalie : épanchement de liquide séreux dans la cavité des ventricules cérébraux
- une anencéphalie: absence d'encéphale
- un spina bifida: fissure du rachis, responsable d'une hernie susceptible de contenir les méninges voire la moëlle, ainsi qu'une quantité variable de liquide céphalo-rachidien (LCR).

En cas de doute suite à une échographie ou en cas de risque majeur, on peut réaliser une amniocentèse précoce, qui est une ponction transabdominale de liquide amniotique. Elle se pratique à la 17<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Le prélèvement est soumis ensuite à une culture et à des techniques cytogénétiques, qui ne peuvent livrer de résultats avant la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. On peut ainsi mettre à jour:

- des anomalies chromosomiques
- des anomalies métaboliques
- des anomalies héréditaires liées au sexe

Ces malformations ont deux principales origines exogènes. On peut rencontrer des cas de tératogénicité : ils sont rares car les causes de toxicité sont actuellement bien maîtrisées, excepté en ce qui concerne le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse. Les cas d'infection au cours du premier trimestre sont beaucoup plus fréquents; ils concernent surtout la rubéole ou la toxoplasmose contractées pendant l'embryogénèse, d'où l'importance d'une vaccination ou d'une immunisation de la mère préalable de la grossesse.

Actuellement, la recherche des anticorps fait l'objet d'un examen obligatoire lors de la déclaration de grossesse. Ces deux maladies sont responsables à elles seules d'anomalies importantes:

- encéphalopathies
- hydrocéphalies
- cardiopathies
- atteintes oculaires

## 2-2 les différentes techniques

Pour réaliser l'avortement les praticiens disposent de nombreuses méthodes chirurgicales de dilatation mécanique du col ou pharmacologiques.

### 2-2-1 Chirurgie.

Le geste réalisé est une hystérotomie, qui se pratique sous anesthésie générale. C'est une méthode lourde, qui modifie profondément l'avenir de la patiente : le nombre de grossesses ultérieures s'en trouve sérieusement limité et toute devront se terminer par une césarienne avant le terme normal par risque de rupture utérine (lorsqu'elles n'ont pas abouti à un avortement spontané ou à une naissance prématurée car la fréquence de ces derniers cas est bien augmentée).

### 2-2-2 Bougies.

C'est une méthode de dilatation mécanique, qui se pratique habituellement sous anesthésie générale. Elle consiste à introduire successivement dans le col des tiges cylindriques métalliques de diamètre croissant, jusqu'à atteindre une ouverture convenable. Compte tenu du diamètre bipariétal, cette méthode peut-être utilisée seule jusqu'à un terme maximum de douze voire de quinze semaine d'aménorrhées, et encore bien difficilement. Par la suite, elle doit obligatoirement être combinée à un curetage ou à une aspiration endo-utérine.

### 2-2-3 Laminaires.

C'est une autre méthode de dilatation mécanique du col, qui emploie des algues (*Laminaria digitata*), séchées, stérilisées puis lubrifiées. Ces végétaux sont très hydrophiles et sont susceptibles d'absorber les sécrétions cervicales, afin de gonfler. On les rassemble en faisceaux, destinés à être insérés dans le col. Pour cela, la patiente doit être en position gynécologique et sous spéculum. On préfère utiliser plusieurs laminaires de petit calibre, qu'une seule de gros calibre.

Le faisceau est laissé en place quatre à six heures, durant lesquelles la patiente doit demeurer allongée; une mèche permet son maintien dans le vagin pendant cette période. En gonflant, les lamineaires dilatent le col en largeur.

Au bout des six heures, on peut renouveler le faisceau sans aucun problème, avec un plus grand nombre de lamineaires sèches.

Ainsi, on obtient en 48 heures une ouverture de 20 à 30 mm de diamètre. Le résultat est bien supérieur à celui obtenu grâce aux bougies, et la méthode est beaucoup plus confortable car la dilatation est plus physiologique. On peut toutefois associer cette méthode à une aspiration ou un curetage comme la précédente.

#### 2-2-4 Serum salé hypertonique.

C'est une méthode pharmacologique consistant à injecter en intra-amniotique 100 à 200 ml d'une solution à 20% de chlorure de sodium. Cette injection est nécessairement précédée d'une amniocentèse, qui sert à éliminer au préalable le volume de liquide amniotique, correspondant à celui de la solution administrée ensuite. L'expulsion suit en moyenne dans les 24 à 36 heures; dans 97% des cas, elle intervient en moins de 72 heures et, ce délai peut être diminué si on associe des lamineaires.

Cette méthode est difficilement utilisable avant 16 semaines d'aménorrhées. De plus, elle est à l'origine de nombreux problèmes d'asepsie comme toute manoeuvre intra-utérine, ou d'hémorragies, voire plus grave de coagulation intravasculaires disséminées (CIVD), aggravées encore éventuellement par des problèmes cardiaques ou rénaux.

### 2-2-5 Urée.

A la place de la solution hypertonique de NaCl, on peut employer 60 à 80 mg d'urée dissous dans 100 à 200 ml d'eau pour préparation injectable ou glucosée à 5%.

L'expulsion survient au bout d'une période variant de 10 à 40 heures; ce délai est raccourci, en cas d'utilisation concomitante de lamineaires, ou de prostaglandines. Aucune conséquence grave n'a été signalée jusqu'à présent, excepté ici encore les risques infectieux.

### 2-2-6 Les prostaglandines.

C'est une méthode pharmacologique associant deux propriétés principales, à savoir dilatation cervicale et déclenchement des contractions. Il n'existe pas de diamètre maximum pouvant être atteint par le col : il existe surtout une dose maximale que l'on ne veut pas dépasser en raison des effets secondaires. Mais, avec une dose faible, on peut atteindre une dilatation au moins équivalente à celle produite par les lamineaires, en rencontrant pourtant moins d'hémorragies du post-partum. L'expulsion est relativement plus facile compte tenu pour certaines voies d'administration, de leur association possible avec lamineaires, voir une aspiration, ou une perfusion d'alphaxytocine dont elles potentialisent l'effet. Les prostaglandines peuvent être utilisées à tous les stades de la grossesse.

L'utilisation de prostaglandines se fait toujours sous surveillance foeto-maternelle poussée qui justifie un usage strictement hospitalier de ces molécules. Plusieurs voies d'administration restent possibles, à choisir en fonction des effets indésirables tolérés, du confort de la patiente et de la molécule désirée.

-IV- : C'est la voie d'origine. Une perfusion en intraveineuse lente apporte 80% de chances de succès, pour un débit de 3mg/heure de Pg F<sub>2</sub>α. Mais, elle impose une administration continue jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité et, donc l'utilisation de doses responsables de nombreux effets secondaires dans tout l'organisme. Actuellement, elle est pratiquement abandonnée bien qu'étant la voie de référence.

-IM- : La voie intramusculaire est presque aussi sûre que la voie intraveineuse. Elle pose les mêmes problèmes avec en plus l'obligation de pratiquer des piqûres successives. Elle reste cependant d'un maniement très simple.

-IA- : La voie intra-amniotique est destinée à injecter lentement des prostaglandines dans le liquide amniotique, après une amniocentèse de volume équivalent. Le cathéter est ensuite laissé en place, permettant une éventuelle réinjection, avec tous les problèmes d'asepsie que cela pose. On assiste à une expulsion sous 48 heures dans 95% des cas d'utilisation de PG F<sub>2</sub> α et même pour une grande majorité entre 15 et 20 heures. (figure n°27)

Le liquide amniotique ne contient pas les enzymes de dégradation des prostaglandines : il en résulte une action plus prolongée, mais, surtout l'impossibilité de contrôler l'effet après injection, ce qui représente un gros handicap en cas de surdosage.

L'utilisation de cette voie est contre indiquée en cas de mort foetale in utero.

-EA- : La voie extra-amniotique est destinée à une instillation de prostaglandines dans l'espace extra-amniotique, par l'intermédiaire d'un cathéter souple ou d'une sonde de FOLLEY. (figure n°28)

L'administration peut s'opérer en continu, grâce à une perfusion dont le dosage varie selon le principe actif employé et selon les auteurs, et, qui autorise une adaptation du débit en fonction de la réponse clinique obtenue. Elle peut aussi consister en une injection discontinue avec gel de tylose : cet excipient est une solution aqueuse d'hydroxy-éthyl-méthyl-cellulose, offrant la possibilité d'une libération prolongée et d'administration toutes les deux heures.

L'utilisation de cette voie entraîne beaucoup moins d'effets secondaires qu'en systémique, en particulier au niveau digestif, soit un progrès énorme par rapport aux voies injectables. Toutefois, on rencontre assez couramment des cas d'hypertonie utérine, dont on peut limiter la fréquence, en associant cette fréquence avec une utilisation de lamineires ou une perfusion d'oxytocine.

L'évacuation du contenu utérin est réalisé sous 48 heures, dans 95% des cas d'utilisation de PG F<sub>2</sub> α, avec une moyenne tournant autour de 15 à 20 heures. Cependant on perd ici en efficacité ce que l'on gagne en tolérance par rapport aux voies injectables.

-IC- : On peut réaliser une microperfusion dans le lèvre antérieure du col utérin, permettant l'injection des prostaglandines directement dans la paroi utérine (injection cervical). Pour un débit de 1mg de PG F<sub>2</sub> alpha par heure, on obtient une évacuation utérine sous 48 heure, dans 94% des cas, avec une moyenne de 10 à 20 heures. Les effets secondaires observés sont à peu près nuls. On peut aussi utiliser en parallèle, les lamineires ou une perfusion d'oxytocine.

Cette méthode n'est pas utilisée pour les spécialités commercialisées actuellement. C'est pourquoi la dénomination " voie intracervicale " concerne maintenant l'administration d'un gel dans le canal intracervical. C'est une instillation lente du gel sous spéculum, exactement un centimètre au dessus de l'orifice externe du col. (figure n°29)

La patiente doit rester en décubitus dorsal pendant au minimum une heure après l'administration. La mise en place est importante et délicate : si la canule est trop avancée, le gel peut se retrouver dans l'espace intra-amniotique, et être alors responsable d'une hypertonie utérine et d'une hypercinésie.

Cette voie concerne plus particulièrement la maturation cervicale préalable à une autre méthode, que le déclenchement du travail proprement dit, pouvant toutefois intervenir spontanément sous douze heures dans un grand nombre de cas.

**Vaginale :** Cette voie est destinée à l'administration d'ovules à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac vaginal postérieur, jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. La mise en place de cette technique est très simple, et beaucoup plus confortable que les précédentes. Son action est rapide, non infectante, elle ne provoque aucune lésion, presque aucun effet secondaire. Les symptômes digestifs sont presque nuls; on assiste rarement à des complications; de plus, la patiente peut rester dans sa chambre jusqu'au début du travail, à condition de conserver une position en décubitus dorsal.

L'aspiration pouvant lui être associée lors d'une IVG, permet l'élimination complète du produit, d'où une minimisation supplémentaire des conséquences et, une diminution de la durée d'hospitalisation.

En pratique, une prostaglandine bien précise ne peut être administrée potentiellement par toutes les voies précitées, en raison des effets secondaires de chacune, de leurs indications spécifiques, de leurs avantages ou désavantages. Il ressort néanmoins, que les prostaglandines quelles qu'elles soient, sont plus efficaces que toutes les techniques utilisées auparavant et, peuvent avoir parallèlement moins de conséquences néfastes. Les prostaglandines présentent néanmoins un désavantage important : leur coût élevé.

figure n°27

Injection intra-amniotique

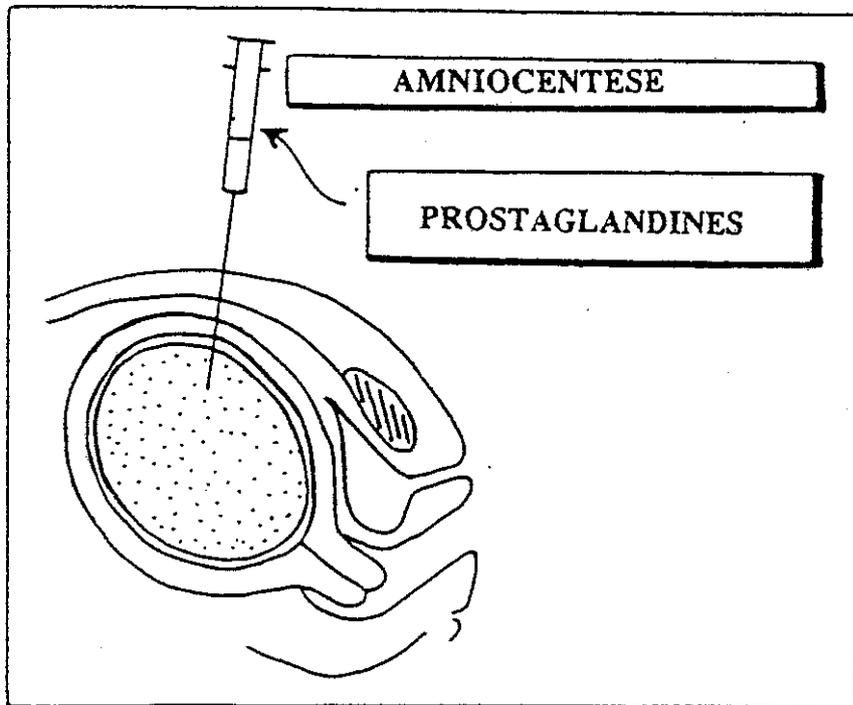


figure n°28

Injection extra-amniotique

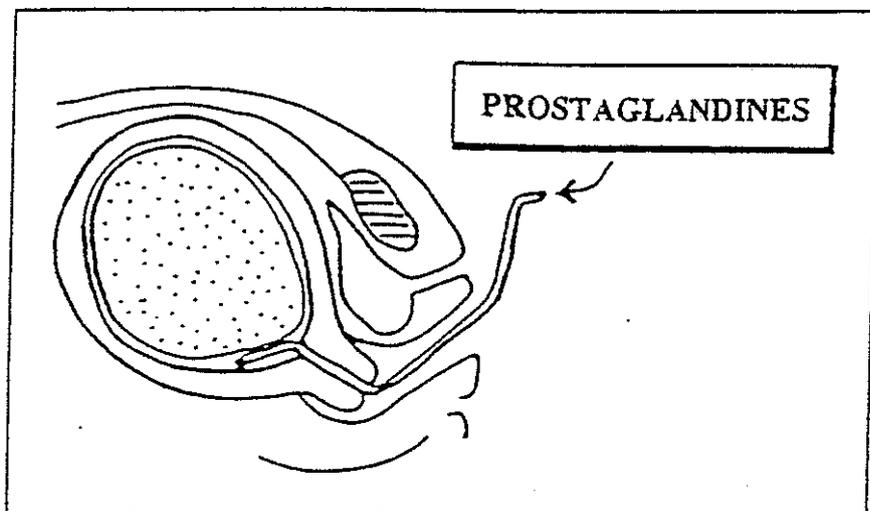
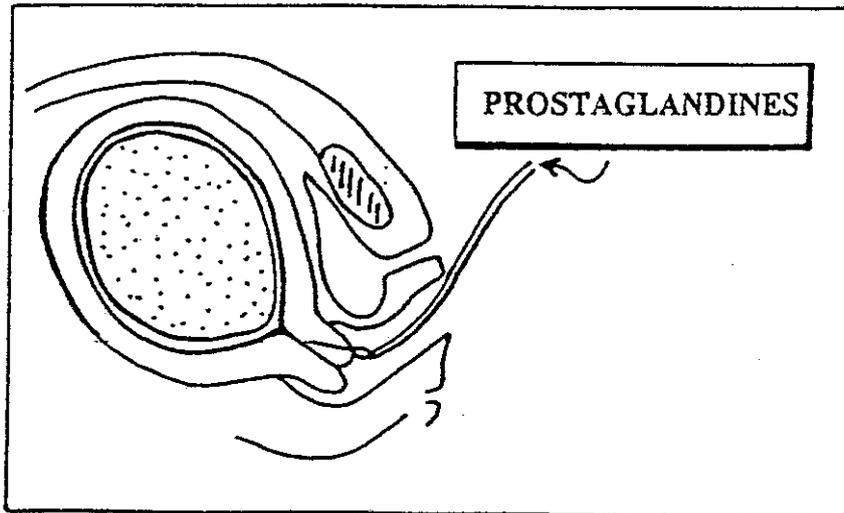


figure n°29

## Injection intracervicale



## 3°/ Mort foetal in utéro et avortement incomplet.

Toutes les prostaglandines peuvent être utilisées à cet effet ainsi que toutes les voies d'administration y compris la voie vaginale pour laquelle on n'observe pas d'échec. En effet, l'expulsion du contenu utérin est ici plus aisée que pour les interruptions de grossesse; elle nécessite des doses plus faibles et intervient dans un délai plus brefs. (34)

## 4°/ Rupture prématurée des membranes. (34)

Comme l'indication précédente, toutes les molécules ainsi que toutes les voies d'administration peuvent être employées.

L'évacuation du contenu utérin est aisée et nécessite là encore une posologie relativement faible.

### 5°/ Déclenchement du travail à proximité du terme sur un enfant viable.

L'accouchement peut être provoqué pour des raisons diverses, maternelles ou foetales.

Pour déclencher le travail, on emploie exclusivement les prostaglandines naturelles. Celles-ci provoquent la maturation du col, ainsi que des contractions dont les caractéristiques sont proches des naturelles. Elles sont plus efficaces que l'oxytocine, pouvant leur être associée et, provoquer alors une potentialisation mutuelle. Les doses employées ici, sont inférieures à celles d'une interruption de grossesse.

Mais la marge thérapeutique est plus faible, car il faut éviter une hypertonie utérine qui serait responsable de souffrance foetales. Et on recontre de nombreux effets secondaires, car la seule voie d'administration utilisée pour cette indication est la voie intraveineuse. C'est pourquoi cet acte se déroule entièrement sous monitoring foeto-maternel, afin de diminuer le débit de la perfusion dès la détection d'un problème. La voie extra-amniotique présente trop de risques d'hypertonie utérine, pour être employée ici.

Les analogues ne sont pas utilisés à terme pour plusieurs raisons. Ils déclenchent des contractions différentes d'un travail spontané. De plus, on ne connaît pas les propriétés des analogues sur le fœtus, ce qui suffit à justifier leur contre-indication en cas de viabilité. Pour cette indication, il existe aussi l'oxytocine, SYNTOCINON\*, c'est un analogue synthétique de l'hormone post-hypophysaire naturelle. Néanmoins, son absence d'action sur le col utérin est un handicap sérieux en cas de conditions cervicales défavorables. On peut pour cela administrer un gel de prostaglandines par voie intracervicale, dans le seul but d'améliorer des conditions cervicales défavorables.

### III/ LES PRODUITS UTILISES

#### 1°/ Les prostaglandines naturelles.

##### 1-1 La Prostaglandine F<sub>2</sub> alpha ou dinoprost : PROSTINE F<sub>2</sub> alpha\*(8).

Cette molécule n'est autre que la prostaglandine F<sub>2</sub> α, la première commercialisée en France par les laboratoires Upjohn, sous le nom de Prostine F<sub>2</sub> alpha\*. Le principe actif de cette spécialité est un sel de trométhamine d'une préparation semi-synthétique de PG F<sub>2</sub> α naturelle. Sa forme est une solution injectable de 1ml contenant 5mg de ce sel, destinée à être diluée dans 500 ml de soluté physiologique pour être administrée en perfusion intraveineuse. Le dinoprost sert d'étalon pour une échelle d'activité pharmacologique des différents produits. La sienne est donc portée à 1.

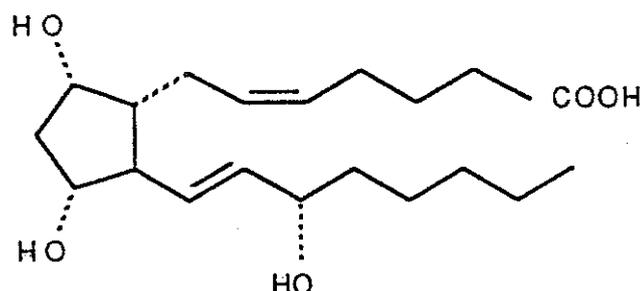
##### 1-1-1 Formule chimique et présentation.

Nom chimique : sel de trométhamine de l'acide (dihydroxy-3(R) 5(S) (hydroxy-3 (s) octène-1 (E) yl)- 2 (R) cyclopentyl-1 (R)-7 heptène-5 (Z) oïque.

Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>8</sub>

Formule développée :

Structure chimique de la PGF<sub>2</sub>α



-Présentation :

La PG F<sub>2</sub> α se présente en ampoules de 1 ml contenant 5 mg de dinoprost.

1-1-2 Indications.

Déclenchement du travail sur le fœtus vivant :

- Aux environs du terme au cours d'une grossesse normale.
- Au cours d'une grossesse à haut risque.
- Déclenchement du travail en cas de mort fœtale in utero durant le deuxième et le troisième trimestre.
- Stimulation d'un travail hypocinétique.

Ces trois domaines demeurent le monopole des prostaglandines naturelles, car les analogues générateurs de peu d'effets secondaires, y sont contre-indiqués.

Ces situations requièrent aussi les doses les faibles.

1-1-3 Posologie et mode d'administration.

Le produit, après dilution dans un soluté isotonique stérile pour obtenir une concentration de 10µg/ml est administré par perfusion intra-veineuse, si possible à l'aide d'une pompe de haute précision.

Les doses sont injectées par palier de durée croissante jusqu'à l'obtention du travail physiologique, de l'ordre de 3 contractions normales toutes les dix minutes. La vitesse de perfusion initiale est de 4 gouttes par minute. Chaque palier de perfusion doit durer au minimum 30 minutes.

La vitesse maximale de perfusion est de 16 gouttes par minute, exceptionnellement 32 gouttes par minute. En cas de mort in utéro, elle peut atteindre 64 gouttes par minute. La durée totale de perfusion ne doit pas dépasser 18 heures.

#### 1-1-4 Effets indésirables.

Des nausées, des vomissements, inflammation au point d'injection sont les effets indésirables qui ont été signalés.

Un début de souffrance foetale ou une hypertonie utérine, résultant d'un surdosage et, sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### 1-1-5 Précautions d'emploi.

L'activité des ocytociques peut-être potentialisée par la Prostin F<sub>2</sub> alpha\*. Leur utilisation simultanée ou alternée doit être faite avec précaution. Dans l'induction du travail, il est indispensable d'apprécier correctement la relation tête-bassin avant d'utiliser la Prostin F<sub>2</sub> alpha\*. Durant son administration, l'activité utérine, l'état de l'enfant, la progression de la dilatation cervicale doivent être soigneusement surveillés.

### 1-1-6 Contre-indications.

Les principales contre-indications sont:

- l'hypersensibilité aux prostaglandines
- pour des raisons obstétricales :

- \* utérus cicatriciel
- \* disproportion foeto-pelvienne
- \* présentation autre que céphalique
- \* grossesse multiple
- \* grande multiparité
- \* souffrance foetale

- Pour leur propriétés pharmacologiques non spécifiques :

- \* l'asthme
- \* le glaucome
- \* l'hypertension artérielle
- \* la tension intra-oculaire augmentée

La Prostine F<sub>2</sub> alpha\* n'est plus beaucoup utilisée, en raison des inconvénients précédemment exposés. Elle ne présente pas beaucoup d'avantages par rapport à l'oxytocine, pouvant être employée aux mêmes périodes et pour des indications identiques.

## 1-2 Dinoprostone. (7) (6)

C'est la détermination commune internationale de la PG E<sub>2</sub> naturelle que l'on prépare au niveau industriel par hémisynthèse voire synthèse totale. Elle paraît tout d'abord sous le nom de PROSTINE E<sub>2</sub>\*, que les laboratoires UPJOHN commercialisent sous différentes présentations :

- Une solution injectable de 0,75 ml à 1 µg/ml destinée à une perfusion intra-veineuse
- Une solution injectable de 0,5 ml à 10 µg/ml destinée à une perfusion intraveineuse
- Une ampoule identique à la précédente accompagnée d'un flacon contenant 50 ml de diluant destiné à une administration extra-amniotique.

En 1988, elle est aussi commercialisée sous le nom de Prépидил\*, toujours par les laboratoires UPJOHN. Cette forme est un gel stérile contenant 0,5 mg de PG E<sub>2</sub> pour 2,5ml présentée dans une seringue pré-remplie munie d'un cathéter destiné à l'administration intra-cervicale. La dinoprostone possède une activité pharmacologique de 10 par rapport à PG F<sub>2</sub> alpha.

En 1993, les laboratoires UPJOHN, commercialisent la PROSTINE E<sub>2</sub>\* en gel vaginal stérile en seringue pré-remplie à deux dosages 1mg et 2 mg.

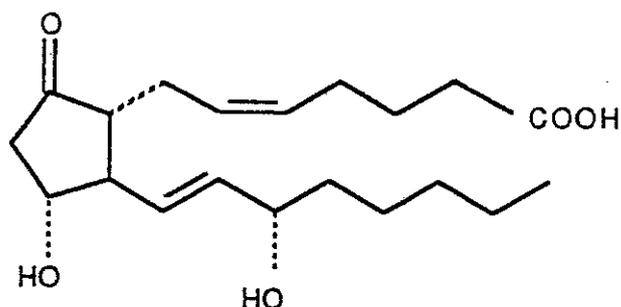
## 1-2-1 Chimie.

Nom chimique : Acide [hydroxy-3 octène-1yl - (1E,3S)] - 2oxo - 5  
cyclopentyl - 1 - (1R,2R,3R) - 7 heptène - 5 oïque (5Z).

Formule brute : C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>

Formule développée :

Structure chimique de la PGE<sub>2</sub>



1-2-2 Indications.

\* la PROSTINE E<sub>2</sub>\* à 1mg /ml peut être utilisée :

- soit dans le déclenchement du travail à terme, en l'absence de contre indications foetales ou maternelles et en présence d'une bonne confrontation céphalo-pelvienne,

- soit dans le déclenchement du travail pour raison médicale:

\* dans l'intérêt maternel : notamment certaines cardiopathies, cancers du sein, hémopathies...

\* dans l'intérêt foetal, notamment en cas de rupture prématurée des membranes, grossesse prolongée, maladie hémolytique, néo-natale par immunisation rhésus, diabète, grossesse à risque...

\* dans l'intérêt foetal et maternel, notamment au cours des syndromes vasculo-reinaux avec hypertension artérielle,

- soit dans le cas d'une mort foetale in utero.

\* PROSTINE E<sub>2</sub>\* à 10mg/ml : Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- Agent inducteur de l'avortement thérapeutique pendant le premier ou le second trimestre de la grossesse,
- Evacuation de l'utérus en cas d'avortement incomplet,
- Alternative dans la terminaison d'une interruption thérapeutique de grossesse lorsque des injections intra-amniotiques de chlorure de sodium n'ont pas donné de résultat,
- Traitement non chirurgical de l'évacuation d'une môle hydatiforme.

Les études cliniques de la PROSTINE E<sub>2</sub> 10mg/ml ont montré que l'administration par voie extra-amniotique est plus efficace et mieux tolérée que l'administration par voie intra-veineuse. Cette dernière reste cependant intéressante lorsque la voie extra-amniotique est contre indiquée ou jugée moins avantageuse.

\* Le gel stérile intra-cervical PREPIDIL\* en seringue pré remplie à 0,5 mg peut être utilisé dans l'induction de la maturation cervicale et la dilatation du col à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont défavorables à une induction standard du travail. Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.

\* Le gel vaginal stérile PROSTINE E<sub>2</sub>\*. Les indications sont identiques à celles du gel intra-cervical.

### 1-2-3 Posologie et mode d'administration.

#### - PROSTINE E<sub>2</sub>\* à 1mg/ml. (IV)

Dans l'induction du travail, on utilise une solution à 1,5 µg/ml par dilution avec un soluté isotonique stérile de chlorure de sodium ou de glucose à 5%. Le débit initial de perfusion est de 0,25 µg par minute, maintenu pendant au moins 30 minutes. Si des contractions utérines paraissent, ce débit est maintenu, sinon il est augmenté à 0,50 µg/min. Dans tous les cas, la posologie est adaptée à la réponse obtenue, sans toute fois dépasser un débit de 2,00 µg/mn en raison des effets indésirables.

Dans le cas d'hypertonie utérine ou de détresse foetale, la perfusion doit être arrêtée jusqu'au retour à l'état normal. La perfusion peut ensuite être reprise à 50% du dernier débit. L'administration continue du produit ne doit pas excéder deux jours.

En cas de mort in utéro, le débit initial peut être de 0,5µg/mn et être augmenté par palier d'au moins une heure jusqu'à un débit de 4 µg/mn afin d'obtenir une réponse utérine suffisante.

#### - PROSTINE E<sub>2</sub>\* à 10 mg/ml (IV ou extra-amniotique).

En intra-veineuse, on utilise une solution à 5 µg/ml par dilution dans un soluté isotonique stérile de NaCl ou de glucose.

Le débit initial de perfusion est de 2,5 µg par minute, pendant 30 minutes au moins. En fonction de la réponse obtenue, ce débit est maintenu ou augmenté à 5µg/mn.

Si après 4 heures, aucune réponse satisfaisant n'est obtenue, on peut augmenter le débit à 10µg/mn, si la tolérance le permet.

On maintient, alors, ce débit jusqu'à ce que l'avortement se produise ou que le traitement soit considéré comme un échec.

Pour la voie extra-amniotique, on utilise une solution à 100 µg/ml par dilution avec le diluant joint.

Cette solution est instillée dans l'espace extra-amniotique. La première instillation est de 1ml. Les instillations suivantes seront de 1 à 2 ml, en fonction de la réponse utérine et à raison d'une instillation toutes les deux heures.

Dans tous les cas, le traitement ne doit pas dépasser deux jours.

#### - PREPIDIL\*

Le gel de dinoprostone est contenu dans une seringue accompagnée d'un cathéter. Son administration doit se faire en intra-cervical strict.

L'intégralité du gel doit être administrée, lentement, dans le canal cervical, 1 cm au dessus de l'orifice externe du col, afin d'éviter le passage du principe actif dans l'espace extra-amniotique.

Après administration du gel, la patiente doit demeurer en décubitus dorsal au minimum une heure afin d'éviter toute expulsion de gel.

#### -PROSTINE E<sub>2</sub> gel vaginal\*.

Pour l'induction du travail, on administrera une dose initiale de 1mg dans le cul de sac vaginal postérieur.

Après 6 heures, une deuxième dose de 1 ou 2 mg de PROSTINE E<sub>2</sub> gel vaginal, peut être administrée selon les besoins, c'est à dire:

- qu'en l'absence de réponse à la dose initial de 1 mg, on administrera une dose supplémentaire de 2 mg,

- alors qu'une dose supplémentaire de 1mg sera recommandée pour accroître une réponse à la dose initiale de 1 mg.

#### 1-2-4 Effets indésirables.

Lors de l'utilisation de PROSTINE E<sub>2</sub>\* dosé à 1mg/ml, on a pu observer l'apparition de trouble digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) des réactions veineuses inflammatoires au site de perfusion et parfois, surtout lors d'un surdosage, une détresse foetale, hypertonie utérine ou hypercynésie. (la fréquence d'apparition des effets indésirables est dose dépendante)

La perfusion de PROSTINE E<sub>2</sub>\* à 10 mg/ml peut provoquer des effets secondaires de type digestif, mais aussi des symptômes vagues (bouffées de chaleur, frissons, céphalées, vertiges), une réaction tissulaire et un érythème au point d'injection, et enfin une hyperthermie et hyperleucocytose transitoire.

Les effets secondaires rapportés lors de l'utilisation du gel de PREPIDIL\* ainsi que pour la PROSTINE E<sub>2</sub>\* gel vaginal, sont de différents ordres :

- des modifications du rythme cardiaque foetal pendant le travail, voir détresse foetale avant la délivrance (13%).
- des anomalies des contraction utérines sans retentissement foetal (5%).
- des nausées, vomissements, diarrhées (5%).
- des anomalies de la contractilité utérine avec des modification du rythme cardiaque foetal (3%).
- une dépression respiratoire du nouveau-né avec score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes (1%).

#### 1-2-5 Précaution d'emploi.

Le dinoprostone est à utiliser avec prudence lors de glaucôme ou de pression intra-oculaire élevée, d'asthme ou antécédents asthmatiques. Pendant l'utilisation, l'activité utérine, l'état foetal et la progression de la dilatation seront

appréciés à intervalles fréquents afin de détecter l'apparition éventuelle d'une hypertonie utérine, de contractions prolongées ou d'une détresse foetale.

De plus, les prostaglandines potentialisant les effets de l'ocytocine, une grande prudence est nécessaire lors de l'utilisation simultanée ou séquentielle de ces produits.

#### 1-2-6 Contre-indications

Certaines sont absolues, que ce soit pour des raisons maternelles :

- antécédent de césarienne ou de chirurgie importante
- antécédent connu d'hypersensibilité aux prostaglandines  
ou pour des raisons foetales:
- souffrance foetale aiguë
- disproportion foeto-maternelle
- présentation autre que par le sommet
- grande prématurité
- grossesse multiple.

D'autres contre indications sont relatives comme :

- la fragilité utérine liée à un utérus cicatriciel, une grande multiparité, un antécédent de grossesse gemellaire
- des antécédents inflammatoires pelviens
- des antécédents d'hypertonie utérine.

### 1-2-7 Mise en garde.

Des accidents cardio-vasculaires graves, potentiellement mortels, (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire) ont été rapportés avec des prostaglandines ou des analogues injectables.

Le risque d'accident est majoré par l'âge, le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac. Ces accidents n'ont jusqu'à présent jamais été rapportés avec la PG E<sub>2</sub> administrée par voie intra-cervicale, ainsi que par voie vaginale. Cependant, par mesure de prudence il sera demandé aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de dinoprostone. De plus, il est nécessaire de prendre en compte les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hyperlipidémie, diabète, hérédité, antécédents cardio-vasculaire, HTA sévère).

### 2°/ Les analogues de prostaglandines.

#### 2-1 Sulprostone, NALADOR 500\*. (5)

Le sulprostone est un dérivé synthétique de la PG E<sub>2</sub> naturelle. Cette molécule est 10 fois plus active que son homologue naturel, tout en ne présentant pas d'effets secondaires plus marqués. Une modification de la structure chimique a permis d'obtenir, une dissociation entre son action utérine et ses autres propriétés, ainsi qu'une forte augmentation de sa demi-vie. Il est à signaler le retrait en avril 1992 de la voie intra-musculaire pour l'administration du sulprostone. En effet, quelques cas d'accidents cardio-vasculaires sévères, parfois mortels, ont été rapportés (ils sont liés à la survenue de spasmes coronaires). Dans la plus part des cas il s'agit de femmes de plus de 30 ans et tabagiques.

Ces accidents sont probablement liés au pic plasmatique important qui survient dans les trente minutes après l'injection IM.

La perfusion intra-veineuse permet au contraire d'obtenir une augmentation progressive des taux plasmatiques jusqu'à un plateau.

### 2-1-1 Formule chimique

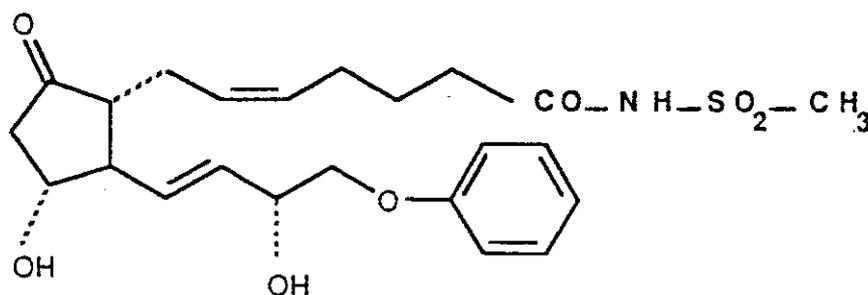
#### - Nom chimique:

N méthyl sulfonyl de (5 Z, 13 E)(8 R, 11 R, 12 R, 15 R) hydroxy -  
11 - (hydroxy - 3 - phénoxy - 4 - butène - (yl) - 5 - oxo 9 -  
cyclopentyl - heptène - 5 - amide.

- Formule brute :  $C_{23}H_{31}NSO_7$

- Formule développée :

Structure chimique du sulprostone



### 2-1-2 Indications.

- Avortement thérapeutique du second trimestre, pour cause maternelle ou foetale.
- Expulsion du contenu utérin, en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort foetal in utéro.
- Dilatation du col préalablement à une interruption de grossesse du premier trimestre pour les femmes non fumeuses ou ayant arrêté de fumer depuis plus de 2 ans, ainsi que les femmes âgées de moins de 35 ans.

### 2-1-3 Posologie et mode d'administration.

- dilatation avant IVG au cours du premier trimestre de la grossesse:

Une ampoule de 500 $\mu$ g en perfusion IV de 3 à 6 heures en l'absence de contre-indication. Aspiration du contenu utérin 6 à 12 heures après le début de la perfusion intraveineuse.

- Avortement thérapeutique au cours du deuxième trimestre de la grossesse, expulsion du contenu utérin :

En moyenne 1000 $\mu$ g de sulprostone en 10 heures pendant une période pouvant comporter jusqu'à 10 heures: si l'effet thérapeutique est insuffisant, on pourra, durant cette période, augmenter la vitesse de perfusion jusqu'à 500 $\mu$ g par heure. Il ne faut en aucun cas dépasser cette dose sous peine d'augmenter les effets indésirables.

#### 2-1-4 Effets indésirables

Malgré la modification de structure, permettant d'obtenir une dissociation de l'effet utéro stimulant, attendu en thérapeutique, des effets sur les autres fonctions de l'organisme, on a pu observer :

- des nausées, vomissements, spasmes abdominaux, occasionnellement des diarrhées.
- plus rarement des obnubilations, des céphalées.
- quelques cas isolés de bronchoconstriction chez les sujets prédisposés.
- très rarement une bradycardie ou de l'hypertension.

#### 2-1-5 Précaution d'emploi.

- Administration sous surveillance médicale constante
- Contrôler impérativement et fréquemment, les fonctions respiratoires et circulatoires.
- Toujours procéder à la vérification de la vacuité utérine.

#### 2-1-6 Contre-indication.

Le NALADOR\* ne doit pas être utilisé pour provoquer l'accouchement en fin de grossesse, si l'enfant est viable, en raison d'effets tératogènes sur le fœtus.

Il est à éviter en cas de :

- asthme bronchique, bronchite spasmodique
- insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle sévère,
- antécédents vasculaires,

- anémie à hématies falciformes, thalassémies,
- troubles graves de la fonction hépatique ou rénale
- diabète décompensé
- antécédents comitiaux,
- glaucôme,
- colite ulcéreuse, ulcère gastrique,
- infection gynécologiques aiguës, utérus cicatriciel,
- affections générales graves,
- femmes fumeuses ou ayant arrêté de fumer depuis moins de 2 ans,
- femmes de plus de 35 ans.

#### 2-1-7 Mise en garde.

Suites aux différents accidents cardio-vasculaires graves, il est indispensable de respecter les contre-indications et de demander impérativement aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de sulprostone.

Outre le tabagisme et l'âge des patientes, il est nécessaire de prendre en compte les autres facteurs de risques cardio-vasculaires (hyperlipidémie, diabète, hérédité).

#### 2-1-8 Conclusion.

Le NALADOR 500\* représente la prostaglandine la plus efficace qui soit, puisqu'analogue, d'activité pharmacologique 100 fois supérieure à celle de la PG F<sub>2</sub> α , et d'administration injectable. Pour une même indication, son utilisation provoque beaucoup moins d'effets secondaires que les molécules naturelles. Le géméprost administré par voie vaginale, n'en demeure pas moins un concurrent sérieux, sauf pour le traitement des môles hydatiformes, monopole de la voie injectable.

## 2-2 Géméprost, CERVAGEME\*, analogue de PG E<sub>1</sub>. (3)

Il est commercialisé par les laboratoires ROGER BELLON sous forme d'ovules dosée à 1 mg de géméprost.

### 2-2-1 Formule chimique.

Sa formule chimique présente deux particularités:

- Une double substitution méthyle en position 16 qui retarde l'action de l'hydroxy-15 PG déshydrogénase,
- Une estérification méthylique de la fonction acide qui permet une absorption au niveau vaginal après hydrolyse locale, une résorption satisfaisante et prolongée grâce à l'excipient (witepsol S 52).

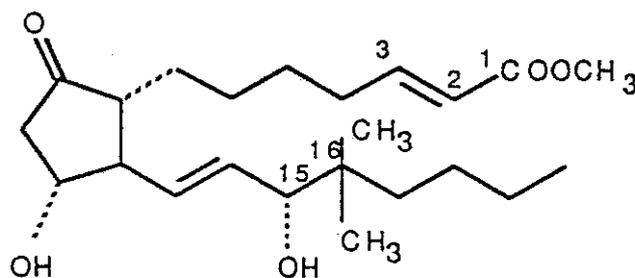
Grâce à ces modifications structurales, le géméprost est 100 fois plus actif que la PG F<sub>2</sub> α.

- Nom chimique abrégé:

Ester méthylique du 16, 16 diméthyl trans delta 2 PGE<sub>1</sub>

- formule développée :

Structure chimique du géméprost



### 2-2-2 Indications

Le CERVAGEME\* est utilisé en gynécologie dans la préparation du col utérin aux exploitations et interventions endo-utérines.

En obstétrique, il est administré pour la préparation pré-opératoire du col utérin dans l'interruption volontaire de grossesse, les rétentions après IVG et fausses couches spontanées lors du premier trimestre de la grossesse.

Au cours du deuxième trimestre, il est utilisé pour l'expulsion du contenu utérin lors de rupture de membrane, de mort in-utéro, d'interruption thérapeutique de grossesse.

### 2-2-3 Posologie et mode d'administration.

En gynécologie et en obstétrique, au premier trimestre de la grossesse, un ovule est mis en place dans le cul de sac vaginal postérieur, trois avant l'intervention.

Au second trimestre, un ovule est disposé dans le cul de sac vaginal, puis cette opération est renouvelée toutes les 6 heures jusqu'à obtention de l'expulsion. Le nombre maximal d'ovules est de 5. Si 30 heures après la première administration, il n'existe aucun signe d'avortement imminent, il faudra envisager l'utilisation d'une autre méthode.

### 2-2-4 Effets indésirables.

Les effets les plus fréquemment observés, sont des douleurs par contractions utérines, cédant aux antispasmodiques et/ou aux antalgiques, des pertes sanguines, des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements).

Quelques symptômes vagues, type bouffées de chaleur, frissons, céphalées et vertiges ont été signalés. Dans quelques rares cas, on a pu observer une hyperthermie.

#### 2-2-5 Précautions d'emploi.

L'utilisation du CERVAGEME\* est à éviter en cas de fragilité utérine liée à un utérus cicatriciel, un placenta praevia, une grande multiparité lors du premier trimestre de la grossesse. En cas de glaucôme ou pression intra-oculaire élevée, asthme ou antécédents, l'utilisation se fera avec prudence de même que chez les patientes ayant des antécédents cardio-vasculaires.

Lors de grossesse molaire, des pertes sanguines importantes ont parfois été observées.

En cas d'infection cervico-vaginale, un traitement adapté doit être institué préalablement.

Enfin après toute administration de CERVAGEME\*, il faut impérativement vérifier ou réaliser l'interruption effective de la grossesse.

#### 2-2-6 Contre-indication.

L'utilisation de CERVAGEME\* est à éviter lors :

- du déclenchement de l'accouchement à terme avec enfant viable
- d'antécédents d'hypersensibilité aux prostaglandines
- dans le cas de fragilité utérine liée à un utérus cicatriciel, un placenta praevia, une grande multiparité ou une grossesse gemellaire lors du second trimestre de la grossesse.

### 2-2-7 Conclusion.

Grâce à la voie vaginale utilisée, le Cervagème présente moins d'effets indésirables que le Nalador 500\*, pour une administration unique. Les signes cliniques rencontrés sont surtout digestifs, quelquefois des symptômes vagues et plus rarement des hyperthermies.

Leur présence d'apparition est insignifiante, si on administre un seul ovule, mais elle augmente avec la dose totale employée, pour atteindre celle du Nalador 500\* au bout de 12 heures d'utilisation.

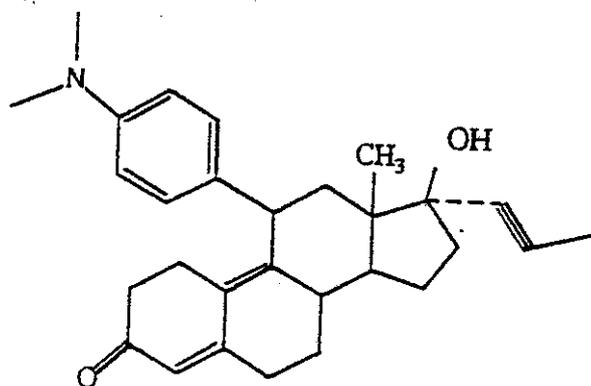
Pour leurs indications communes, Cervagème\* et Nalador 500\* sont, tous les deux aussi utilisés et la spécialité choisie dépend essentiellement du praticien. Mais en général, on préfère privilégier l'efficacité reconnue du Nalador\* aux dépens du confort lorsqu'un risque d'échec se profile. Néanmoins on pourra préférer favoriser la tolérance par l'emploi du Cervagème\* lorsque celle-ci demeure le seul critère objectif du choix.

### III/ LA MIFEPRISTONE OU RU 486. (37) (58) (25)

Les prostaglandines ne sont pas simplement utilisées en monothérapie, elles sont aussi employées en association avec la mifépristone, ce qui justifie l'étude suivante.

1° Chimie.

Formule développée :



Formule : -11 $\beta$  diméthylaminophényl, -17 $\alpha$  propynyl, -17 $\beta$  hydroxy, oestra-4,9 diène, -3 one.

Elle a une structure voisine des stéroïdes naturels et de leurs dérivés synthétiques.

Forme : comprimés à 200 mg de mifépristone

## 2°/ Propriétés physiologique et mode d'action

Le RU 486 est un antagoniste compétitif de la progestérone endogène ou exogène, à des doses chez l'homme, supérieures ou égales à 1 mg par kg et par jour. En effet, de par son analogie de structure, la mifépristone est susceptible de se fixer sur les récepteurs de la progestérone, avec une affinité cinq fois supérieure à celle de l'hormone naturelle (23). Cette liaison s'effectue dans tout l'organisme, plus particulièrement au niveau de l'endomètre et du myomètre, des ovaires, des seins, de l'axe hypothalamo-hypophysaire(36). Par contre, elle n'est responsable d'aucune des propriétés physiologiques du stéroïde.

Son administration chez la femme induit au premier trimestre une interruption de grossesse par son action sur l'endomètre. En effet, le maintien d'une grossesse de moins de deux mois, dépend d'un équilibre entre oestrogènes et progestérone. Les premiers étant responsables de la stimulation du myomètre, en favorisant la synthèse des prostaglandines  $E_2$  et  $F_{2\alpha}$  à propriétés ocytociques. La seconde, au contraire, inhibant cette production et augmentant celle des prostaglandines  $E_1$  et  $I_2$  myorelaxantes. Chez la femme en début de grossesse, la balance est en faveur de la progestérone. Cette hormone agit sur les noyaux des cellules cibles utérines, et inhibe la synthèse des protéines formant les récepteurs membranaires aux prostaglandines  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$  et autres stimulants tels que les oestrogènes ou l'ocytocine (37). En bloquant les récepteurs de la progestérone, la mifépristone autorise la production endogène de ces prostaglandines stimulantes, ainsi que la réapparition de leurs récepteurs membranaires en 36 à 48 heures.

Les prostaglandines s'avèrent donc être médiateurs dans l'action du RU 486. Il arrive qu'un dysfonctionnement ou une insuffisance dans leur production endogène, soit responsable de contractions utérines trop faibles pour mener à bien l'évacuation de l'embryon. Dans ce cas, on peut utiliser conjointement des prostaglandines exogènes, pour lesquelles l'administration préalable de mifépristone a augmenté la réceptivité de l'organisme.

### 3°/ indications

Grâce à ses propriétés endométriales, le RU 486 permet d'interrompre une grossesse, chez une femme en aménorrhée depuis moins de 42 jours. En effet, une courte interruption dans l'action de la progestérone suffit à interrompre la grossesse irrémédiablement, puisqu'elle est indispensable à sa mise en place et à son maintien.

On a d'abord administré par voie orale une dose unique de 600 mg de mifépristone. Ce premier protocole appliqué à grande échelle, a conduit à 80% de succès. Un défaut d'élévation des prostaglandines naturelles, entraînait une insuffisance de l'expulsion dans les 20% d'échec.

On a donc associé la mifépristone à une petite dose de prostaglandines. L'efficacité de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée, est passée à plus de 95%. Au départ, deux molécules ont été utilisées pour cette indication : la sulprostone et le géméprost.

Suite au décès en 1991 d'une patiente (31 ans et grande fumeuse), après l'administration de mifépristone et de sulprostone (IM), les conditions d'utilisations ont été modifiées allant jusqu'au retrait en 1992 du NALADOR 500\* par voie intra-musculaire.

Par la suite, un nouveau protocole à été mis en place qui consiste à administrer 48 heures après la prise orale de mifépristone, deux comprimés de misoprostol dosé à 200 µg.

Contrairement au NALADOR 500\* et au CERVAGEME\*, le misoprostol (CYTOTEC\*) est actif par voie orale, et provoque une expulsion complète dans les 4 heures qui suivent son administration, dans 95% des cas.

L'indication actuel est l'IVG avant le 50<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée en association obligatoire à un analogue des prostaglandines administré 36 à 48 heures plus tard.

Les analogues sont:

CYTOTEC: Deux comprimés à 200 µg.

CERVAGEME: Un ovule à 1 mg.

Il existe d'autres utilisations potentielles en cours d'études : préparation cervicale aux gestes endo-utérins, mort foetale in utéro, interruption thérapeutique de la grossesse au deuxième trimestre (pour réduire les doses des prostaglandines), induction du travail (en association avec l'oxytocine), tumeurs ayant des récepteurs à la progestérone, syndromes de cushing (l'utilisation par voie vaginale est actuellement en cours d'études).

#### 4°/ Utilisation actuelle et le mode d'emploi.

La MIFEGYNE\* possède une autorisation de mise sur le marché, uniquement pour les interruptions volontaires de grossesses intra-utérines, chez les femmes âgées de moins de 35 ans, non fumeuse ou ayant arrêté de fumer depuis plus de 2 ans. Son emploi tombe sous le coup de la loi sur l'avortement de 1975.

Son utilisation repose sur quatre consultations. La première se déroule au plus tard le 42<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée. La technique est alors expliquée à la patiente, en insistant sur ses impératifs et sur ses risques, et une brochure d'information lui est remise. La loi lui réserve ensuite un délai de réflexion de 7 jours, afin qu'elle prenne sa décision finale en toute connaissance de cause.

La deuxième consultation débute par la signature d'une lettre de consentement. Elle se poursuit par la délivrance de trois comprimés de MIFEGYNE\* dosés à 200 mg, que la patiente absorbe en une seule prise. Ces deux étapes doivent avoir lieu avant le 50<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée. Pour cela, le prescripteur doit s'être assuré au préalable de la date de fécondation, par un dosage des  $\beta$  HCG, ou par une échographie lui permettant de vérifier qu'il ne s'agissait pas d'une grossesse extra-utérine.

La troisième consultation se déroule 36 à 48 heures plus tard; son but est d'administrer une prostaglandine, par voie orale si le praticien a opté pour le Cytotec\*, ou par voie vaginale s'il s'agit d'un ovule de 1 mg de Cervagème\*. La patiente reste ensuite sous surveillance médicale, pendant une durée minimale de trois heures, comme pour l'emploi de tout analogue synthétique de prostaglandines.

Lorsque l'avortement est passé, une quatrième consultation demeure obligatoire, 8 à 12 jours après, afin de contrôler la vacuité utérine, par un dosage des  $\beta$  HCG et par une échographie. Le praticien doit aussi s'assurer que les métrorragies sont terminées. En effet, leur existence ne prouve pas la réussite du traitement; et leur persistance doit faire redouter une rétention ovulaire, ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue et entraîner un traitement approprié.

**5°/ Conclusion.**

Actuellement, l'emploi du géméprost par voie vaginale est passé au second plan, et la majorité des centres d'IVG Français, recourent à l'association mifépristone + misoprostol par voie orale.

**CONCLUSION**  
**GENERALE**

La place actuelle des prostaglandines dans la thérapeutique peut paraître décevante, comparée à la multiplicité de leurs actions physiologiques.

Même si elles sont présentes depuis des années en milieu hospitalier et depuis moins longtemps en officine parmi les anti-ulcéreux, les inconvénients majeurs à leur utilisation restent :

- leur grande instabilité en milieu aqueux et leur rapide destruction par l'organisme.

- leur disparité d'action, provoquant beaucoup d'effets indésirables.

De façon générale, l'utilisation des prostaglandines en thérapeutique se heurte à deux problèmes majeurs; le mode d'administration et les nombreux effets secondaires.

En gynécologie, la mise au point d'un gel vecteur injecté exactement au site d'action, a permis une meilleure efficacité de la prostaglandine E<sub>2</sub> et une diminution des effets indésirables.

En gastroentérologie, l'utilisation des prostaglandines est limitée en raison des effets secondaires. Le laboratoire R. BELLON a récemment cessé la commercialisation de l'enprostil pour cette raison.

C'est donc essentiellement dans le domaine cardiovasculaire que l'on peut supposer une place importante pour les prostaglandines. La prostacycline a démontré son efficacité dans différentes pathologies telles que l'hypertension et les maladies artérielles périphériques.

Dans les années à venir, la mise au point de nouvelles formes galéniques et de produits de synthèse, par adjonction de radicaux sur les molécules naturelles, permettront peut-être le développement des prostaglandines dans différentes classes thérapeutiques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 ANONYME  
IVG médicamenteuse et risque d'accident cardiovasculaire lié à la  
sulprostone (Nalador\*)  
Rev. Presc., 1991, 11, 111, p. 474
- 2 ANONYME  
Cytoprotection et mécanisme de défense de la muqueuse gastro-duodénale  
Laboratoires Houdé, 1985, p.15-18
- 3 ANONYME  
Cervagème\*  
Dossier technique, laboratoire Roger Bellon, 1986.- 65 p.
- 4 ANONYME  
Cytotec\*  
Dossier technique, laboratoire Searle, 1987.- 62p.
- 5 ANONYME  
Nalador\*  
Dossier technique, laboratoire Shering, 1992.- 24p.
- 6 ANONYME  
Prépidil\*  
Dossier technique, laboratoire Upjohn, 1991.- 64p.

- 7 ANONYME  
Prostine E2\*  
Dossier technique, laboratoire Upjohn, 1993.- 43p.
- 8 ANONYME  
Prostine F2 $\alpha$ \*  
Dossier technique, laboratoire Upjohn, 1984.- 24p.
- 9 ANONYME  
Prostine VR\*  
Dossier technique, laboratoire Upjohn, 1983,- 43p.
- 10 ANONYME  
Iloméline\*  
Dossier technique, laboratoire Schering, 1993,- 68p.
- 11 ANONYME  
Iloméline  
Rev. Presc., 1993, 13, 128, p. 188-189
- 12 ANONYME  
Mifépristone : deux nouvelles indications en dehors de l'IVG  
Rev. Presc., 1993, 13, 126, p. 75-76
- 13 ANONYME  
Misoprostol (CYTOTEC\*)  
Rev. Presc., 1987, 7, 70, p. 447-449

- 14 BARDER J.-P.  
Les prostaglandines ont-elles trouvé leur place le traitement de la  
pathologie gastroduodénale ?  
Presse Med., 1989, 1, p. 9-11
- 15 BÖNNER G., RAHN K.H.  
Prostacycline et hypertension  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1983
- 16 CHARBONNEL B.  
Les prostaglandines en 1981 : Effets biologiques des prostaglandines et  
leurs implications cliniques  
Concours Med., 1981, 103, 42, p. 6834-6842
- 17 CHARBONNEL B., KREMER M.  
Les prostaglandines et substances apparentées  
Med. Interne, 1982, 3, 2, p. 163-174
- 18 COCEANI F.  
Prostaglandins and the ductus arteriosus  
Clin. pharmacology and therapeutics Chicago, 1978, 6, p. 169-184
- 19 COCEANI F., OLLEY P.M., BISHAI I.  
Significance of the prostaglandin system to the control of muscle tone of  
the ductus arteriosus  
Any prostaglandin thromboxane res. 1978, 4, p. 325-333

- 20 COLAU J.C., ROZENBERG P.  
Les prostaglandines en gynécologie obstétrique  
Gazette Med., 1989, 96, 2, p. 35-38
- 21 COMPAN C., LAFFARGUE F., PAGES A.M., DEPARZIA P.  
Prostaglandines et col utérin. Etude en immunofluorescence  
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1989, 18, p. 451-454
- 22 DAYER J.-M., SCHORDERET M.  
Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation  
Gazette Med., 1988, 6, P. 28-32
- 23 DELCHIER J.-C.  
Lésions gastrique ulcérées : physiopathologie, effet cytoprotecteur des  
prostaglandines  
Concours Méd., 1984, 106, 22, p. 2067-2072
- 24 DESPRE A., JAMBUT-ABSIL A.-C., JAVERLIAT M., BUXERAUD J.  
Les prostaglandines  
Actual. Pharm., 1989, 264, p. 35-39
- 25 DOROSZ P. Guide pratique des médicaments  
1993 - 13ème édition

- 26 ETIENNE F., SARROT G., CHARTIER M.  
Les indications et les problèmes posés par les interruptions thérapeutiques  
du deuxième trimestre de la grossesse  
Sem. Hôp. Paris., 1986, 62, 5, p. 386-290
- 27 FALARDEAU P., MARTINEAU A., GAGNON D.  
Prostaglandines et thromboxanes  
Sem. Hop. Paris., 1984, 16, p. 1117-1136
- 28 FALARDEAU P., MARTINEAU A., GAGNON D.  
Prostaglandines et thromboxanes  
Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique  
2ème Ed., Expansion Scientifique Française 1988
- 29 GARFIELD R.E., BAULIEU E.E.  
The antiprogesterone steroid RU 486  
Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism, 1987, 1, 1, p. 207-219
- 30 GARNIER M., DELAMARE V.  
Dictionnaire des termes techniques de médecine  
1985 - 21ème édition.
- 31 FONTAINE J.  
Bases pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des prostaglandines  
J. Pharm. Belg., 1977, 32, 4, p. 388-414

- 32 HAJJAR D.  
Prostaglandins and cyclic nucléotides, modulators of arterial cholesterol metabolism.  
Biochem. pharmacology., 1985, 34, 3, p. 295-300
- 33 HANZEN C.  
Prostaglandines et physiologie de la reproduction humaine et animale  
J. Gynécol. Obstét. Reproduction, 1984, 13, p. 351-361
- 34 HENRION R., et Coll.  
Un nouvel analogue de PG E1 dans les interruptions de grossesse tardives, les morts in utéro et les ruptures très prématurées des membranes  
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod., 1984, 13, p. 939-946
- 35 HEYMANN M.A., RUDOLPH A.M.  
Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E1 in enfants with pulmonary atresia  
Pediatrics, 1977, 59, p. 325-329
- 36 IMBS J.-L., STEPHAN D., WELSCH M.  
Pharmacologie clinique de la prostacycline et de ses analogues stables  
Thérapie, 1991, 46, p. 211-216
- 37 KAMEL M.  
Le RU 486 facilite le déclenchement du travail  
Quot. Pharm., 1991, 1105, p. 5

- 38 KONTUREK S.J.  
Prostaglandins in pathology of peptic ulcer disease  
Dig. Dis. Sci., 1985, 30, 11, p. 1055-1085
- 39 LEWIN J.-M.  
Les prostaglandines naturelles chez l'homme.  
Quotidien du médecin, 1987, suppl. au n° 3920, p. 7-10
- 40 LEWIN J.-M., RUSZNIEWSKI Ph.  
Prostaglandines et ulcérations gastroduodénales. Mécanismes cellulaires,  
résultats thérapeutiques  
Méd. et Hyg., 1989, 46, p. 2652-2656
- 41 Mc GUIGAN J.E.  
La maladie ulcéreuse gastro-duodénale, le point des connaissances  
In conférences thérapeutiques, Lab. Searle 1985 ; 1
- 42 MACLOUF J., BORGEAT P., GRANGE M.J.  
Prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes. Leur rôle dans les maladies  
cardiovasculaires, Les réactions allergiques et l'inflammation.  
Presse Méd., 1984, 13, 2, p. 91-96
- 43 MANUEL MERK de diagnostic et thérapeutique - Ed. Française  
284 . Prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes.  
1988, p. 2688-2698

- 44 MARIA B.  
Interruption de la grossesse au deuxième trimestre  
Prat. Med., 1982, 35, p. 67-74
- 45 MENYS V.C., DAVIES J.A.  
Inhibitory effects of ZK 36374, a stable prostacyclin analogue, on adhesion  
of rabbit platelets to damaged aorta and serotonin release by adherent  
platelets  
Clin. Sci., 1987, p. 292-299
- 46 MERVEILLE J.J., GODEFROID L., PESTIAU J.  
Déclenchement électif du travail par PGE2 orale.  
J. Gynécol. Obstét. Biol. Repr., 1982, 11, p. 877-884
- 47 MEYER Ph.  
Les prostaglandines  
Rev. Prat., 1971, 21, 30bis, p. 5-13
- 48 MIGNOT G., CESBRON P.  
Evolutions récentes dans l'IVG médicamenteuse  
Rev. Presc., 1993, 13, 128, p. 209 - 210
- 49 MODESTI P.A., FORTINI A.  
Reversible reduction of PG I2 platelet receptors after iloprost infusion in  
man  
Thromb. Res., 1987, 48, p. 663-672

- 50 MONK J., CLISSOLD S.  
Misoprostol  
Drugs, 1987, 33, p. 1-30
- 51 PELTIER A.P.  
Rôle des prostaglandines et des leucotriènes  
Rev. Prat., 1983, 33, 56, p. 3089-3092
- 52 RAMPAL P.  
Les ulcères duodénaux  
Impact Méd. Le Prat. P. P. P. Les dossier du praticien, 1990, 52, 53
- 53 ROBERT A.  
Cytoprotection : definition and concept.  
Gastro-Entérol. Clin. Biol., 1985, 9, 12 bis, p. 7-8
- 54 SCHARPE G.L.  
Ductal manipulation  
J. Pediatr., 1977, 90, p. 335-337
- 55 SCHILLINGER E., KRAIS T.  
Iloprost. New Cardiovascular Drug  
Raven press, New York, 1986, p. 209-240
- 56 SCHORDERET M., DAYER J.M.  
Analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et substances  
apparentées  
Gazette Med., 1990, 3, 9, p. 541-553

- 57 STARLING M.B., NAUTZE J.M.  
Effect of prostaglandins and some methyl derivatives on the ductus  
arteriosus  
Adv. prostaglandin thromboxane res, 1978, 4, p. 335-343
- 58 ULMANN A., TEUTSCH G., PHILIBERT D.  
RU 486  
Sci. Am., 1990, 262, 6, p. 18-24
- 59 VALLOT Th., MIGNON M.  
Les prostaglandines dans l'ulcère gastrique et duodéal  
Gazette Méd., 1989, 96, 2, p. 31-34
- 60 VANE J.R.  
La prostacycline.  
J. Intern. Med., 1983, 7, 42, p. 487-491
- 61 dictionnaire VIDAL - 70<sup>ème</sup> édition - 1994

**TABLE  
DES MATIERES**

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE :	
GENERALITES SUR LES PROSTAGLANDINES NATURELLES	
I/ HISTORIQUE.....	4
II/ STRUCTURE.....	5
1°/ Structure de l'acide Arachidonique.....	6
2°/ Structure des prostaglandines.....	6
3°/ Structure des leucotriènes.....	8
4°/ Structure des prostacyclines .....	8
5°/ Structure des thromboxanes.....	9
6°/ Structure des lipoxines.....	10
III/ BIOSYNTHESE.....	10
1°/ Les différentes étapes de la synthèse des prostaglandines....	13
1-1 Voie de la cyclo-oxygénase .....	14
1-2 Voie de la lipo-oxygénase.....	17
1-3 Conclusion.....	19
2°/ régulation naturelle et thérapeutique de la biosynthèse.....	19
2-1 Régulation naturelle.....	19

2-2 Action de différents produits sur la biosynthèse.....	20
2-2-1 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	20
2-2-2 Les corticostéroïdes.....	21
2-2-3 Les antipaludiques.....	22
3°/ Catabolisme.....	22
3-1 Au niveau de l'épithélium cellulaire.....	22
3-2 Au niveau plasmatique.....	23
 IV/ PHYSIOLOGIE DES PROSTAGLANDINES NATURELLES... 24	
1°/ Mécanisme d'action des prostaglandines.....	24
- Au niveau des plaquettes, ou des cellules adipeuses.....	24
- Au niveau des cellules musculaire lisses.....	25
2°/ Dosage.....	27
3°/ Propriétés pharmacologique.....	27
 V/ PROSTAGLANDINES ET APPAREIL RESPIRATOIRE..... 28	
 VI/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME NERVEUX..... 29	
 VII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME CARDIOVASCULAIRE..... 30	
1°/ Fonction cardiaque.....	30
2°/ Musculature des parois vasculaire.....	30

VIII/ PROPRIETES HEMATOLOGIQUES.....	31
IX/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME RENAL.....	32
X/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME DIGESTIF.....	34
1°/ Action sur l'estomac.....	34
1-1 Diminution de la production acide gastrique.....	34
1-2 Cytoprotection.....	35
1-3 Inhibition de la sécrétion de gastrine.....	35
2°/ Action sur les intestins.....	36
XI/ ACTION DES PROSTAGLANDINES SUR LE METABOLISME GENERAL ET EFFETS ENDOCRINIENS.....	37
1°/ Effets endocriniens.....	37
2°/ Action sur le métabolisme calcique.....	37
3°/ Rôle dans l'inflammation.....	37
XII/ PROSTAGLANDINES ET SYSTEME REPRODUCTEUR.....	39
1°/ Intervention au niveau du cycle menstruel chez la femme....	39
2°/ Pendant la grossesse et l'accouchement.....	42
3°/ Prostaglandines et ménopause.....	44

## DEUXIEME PARTIE :

LES PROSTAGLANDINES UTILISEES EN THERAPEUTIQUE.....	45
LES PROSTAGLANDINES EN CARDIO-ANGEIOLOGIE.....	46
I/ LA PROSTACYCLINE I2.....	47
1°/ Prostacycline, thromboxane A2 et pathologie cardiovasculaire.....	47
1-1 Maladies artérielles périphériques.....	47
1-2 Thromboses artérielles.....	48
1-3 Hypertension pulmonaire.....	48
1-4 Ischémie myocardique.....	48
1-5 Hypertension artérielle.....	49
1-6 Athérosclérose.....	50
1-7 Autres études.....	50
2°/ Conclusion.....	50
II/ DERIVES STABLES DE LA PROSTACYCLINE.....	51
1°/ Généralités.....	51
2°/ Exemple de médicaments.....	52
2-1 L'époprosténol.....	52
2-2 Cicaprost.....	52
2-3 Bétaprost.....	53
2-4 Ilprost.....	53

III/ ILOPROST.....	53
1°/ Introduction et définition.....	53
1-1 La thrombo-Angéite Oblitérante.....	54
1-2 L'ischémie critique.....	55
2°/ Formule et présentation.....	55
3°/ Indication et propriétés.....	56
4°/ Etude clinique.....	59
5°/ Etude pharmacodynamique.....	60
6°/ Tolérance.....	61
7°/ Conclusion.....	62
 IV/ PROSTAGLANDINE E1 ET CARDIOPATHIES CONGENITALES DUCTO-DEPENDANTES.....	 63
1°/ Introduction.....	63
2°/ Cardiopathies ducto-dépendantes.....	63
2-1 Circulation normale.....	64
2-1-1 Avant la naissance.....	64
2-1-2 Après la naissance.....	64
2-2 Circulation ducto-dépendante.....	66
2-3 Les cardiopathies ducto-dépendantes.....	68
2-3-1 Les obstacles droits.....	68
2-3-2 Les obstacles gauches.....	68
3°/ L'Alprostadil et le maintient du canal artériel.....	72
4°/ Prostine VR*.....	73

LES PROSTAGLANDINES EN GASTRO-ENTEROLOGIE.....	78
I/ PHYSIOLOGIE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE.....	79
II/ LES MECANISMES DE DEFENSE DE LA MUQUEUSE.....	81
1°/ Sécrétion et formation de la couche de mucus.....	81
2°/ La sécrétion bicarbonatée.....	82
3°/ Le flux sanguin muqueux.....	83
4°/ Régénération de l'épithélium.....	84
III/ L'ULCERE.....	84
IV/ LES DIFFERENTES METHODES DE TRAITEMENT DE L'ULCERE.....	86
1°/ Les médicaments diminuant l'acidité.....	87
2°/ Les médicaments protecteurs de la muqueuse.....	88
3°/ Les prostaglandines.....	88
V/ ROLE DES PROSTAGLANDINES.....	90
1°/ Inhibition de la sécrétion acide gastrique.....	90
2°/ La cytoprotection.....	90
VI/ UTILISATION DES PROSTAGLANDINES DANS LE TRAITEMENT DE L'ULCERE.....	91

1°/ Le misoprostol.....	91
1-1 Propriétés.....	92
1-2 Posologies.....	93
1-3 Indication.....	93
1-4 Effets indésirables.....	94
1-5 Pharmacocinétique.....	95
1-6 Comparaison avec les autres anti-ulcéreux.....	96
1-7 Conclusion.....	97
2°/ L'enprostil (GARDRINE*; FUNDYL*).....	97
 LES PROSTAGLANDINES EN GYNECO-OBSTETRIQUE.....	98
 I/ PRINCIPES GENERAUX.....	99
1°/ Introduction.....	99
2°/ Les interruptions de grossesse.....	99
2-1 Législation, étiologie et diagnostic.....	99
2-2 Les différentes techniques.....	101
2-2-1 Chirurgie.....	102
2-2-2 Bougie.....	102
2-2-3 Laminaire.....	102
2-2-4 Serum salé hypertonique.....	103
2-2-5 Urée.....	104
2-2-6 Prostaglandines.....	104
3°/ Mort foetal in utero et avortement incomplet.....	109
4°/ Rupture prématurée des membranes.....	109
5°/ Déclenchement du travail a proximité du terme sur un enfant viable.....	110

III/ LES PRODUITS UTILISES.....	111
1°/ Les prostaglandines naturelles.....	111
1-1 La prostaglandines F2 alpha.....	111
1-1-1 Formule chimique et présentation.....	111
1-1-2 Indications.....	112
1-1-3 Posologie et mode d'administration.....	112
1-1-4 Effets indésirables.....	113
1-1-5 Précaution d'emploi.....	113
1-1-6 Contre-indication.....	114
1-2 Dinoprostone.....	115
1-2-1 Formule chimique et présentation.....	115
1-2-2 Indications.....	116
1-2-3 Posologie et mode d'administration.....	118
1-2-4 Effets indésirables.....	120
1-2-5 Précautions d'emploi.....	120
1-2-6 Contre-indication.....	121
1-2-7 Mise en garde.....	122
2°/ Les analogues de prostaglandines.....	122
2-1 Sulprostone, NALADOR 500*.....	122
2-1-1 Formule chimique .....	123
2-1-2 Indications.....	124
2-1-3 Posologie et mode d'administration.....	124
2-1-4 Effets indésirables.....	125
2-1-5 Précautions d'emploi.....	125
2-1-6 Contre-indication.....	125
2-1-7 Mise en garde.....	126
2-1-8 Conclusion.....	126

2-2 Géméprost, CERVAGEME*.....	127
2-2-1 Formule chimique .....	127
2-2-2 Indications.....	128
2-2-3 Posologie et mode d'administration.....	128
2-2-4 Effets indésirables.....	128
2-2-5 Précautions d'emploi.....	129
2-2-6 Contre-indication.....	129
2-2-7 Conclusion.....	130
 III/ LA MIFEPRISTONE.....	 131
1°/ Chimie.....	131
2°/ Propriétés physiologique et mode d'action.....	132
3°/ Indications.....	133
4°/ Utilisation actuelle et mode d'emploi.....	134
5°/ Conclusion.....	136
 CONCLUSION.....	 137
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 139
 TABLE DES MATIERES.....	 150



## ABREVIATIONS

AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
ATP :	Adénosine triphosphate
E A :	Extra-amniotique
GMPc :	Guanosine monophosphate cyclique
GTP :	Guanosine triphosphate
I A :	Intra-amniotique
I M :	Intramusculaire
I V :	Intraveineuse
I V G :	Interruption volontaire de grossesse
Pa O <sub>2</sub> :	Pression partielle en oxygène
PG :	Prostaglandines
PGI <sub>2</sub> :	Prostacyclines
PLA <sub>2</sub> :	Phospholipase A <sub>2</sub>
TXA <sub>2</sub> :	Thromboxane A <sub>2</sub>



---

BERGER (Olivier). — Les dérivés de l'acide arachidonique en thérapeutique. — 160 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1994).

---

**RESUME :**

Dans cet ouvrage, nous avons étudié les applications thérapeutiques actuelles des dérivés de l'acide arachidonique représentés par les prostaglandines, les thromboxanes, les prostacyclines, ainsi que les leucotriènes.

Dans le domaine cardiovasculaire, seule la prostaglandine E<sub>1</sub> et un analogue de la prostacycline sont utilisés.

En obstétrique, les prostaglandines représentent un progrès important dans les interruptions volontaires ou thérapeutiques de grossesse, les accouchements à terme ainsi que dans le post-partum.

En gastro-entérologie, un analogue de la prostaglandine E<sub>1</sub> est utilisé en thérapeutique dans le traitement curatif et préventif des ulcères gastro-intestinaux.

Puis, dans un dernier chapitre, nous avons traité de l'utilisation du Mifépristone en association avec certaines prostaglandines.

---

**MOTS-CLES :**

- Prostaglandines.
- Thérapeutique.
- Mifépristone.



---

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD.  
Juges : Monsieur LAGORCE, Maître de Conférences.  
Monsieur BLONDEAU, Docteur en Pharmacie.

---