



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Echahid Cheikh Labri Tébessi - Tébessa -
Faculté des Science Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master Académique**

Domaine: science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie

Intitulé :

MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES ET VARIATIONS BIOCHIMIQUES HEMATOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

Présenté par :

Mlle. AOUADI Maram

Mlle. AOUADI Imen

Devant le jury :

ROUABHI Rachid	Pr	Université de Tébessa	Rapporteur
BENAICHA Brahim	M.C.A	Université de Tébessa	Président
TAIB Chahinez	M.A.B	Université de Tébessa	Examineur

Année universitaire: 09/06/2024

Résumé



المخلص

لكل الأدوية تأثيرات جانبية معروفة وأخرى قيد البحث، ونظرًا لانتشار الأمراض النفسية والعصبية التي أصبحت بمثابة أمراض العصر، قررنا في عملنا هذا إجراء بحث حول التأثيرات السلبية للأدوية الأكثر انتشارًا، وذلك حسب الإمكانيات المتاحة.

تم البحث في منطقة تبسة-تبسة على مستوى مستشفى الأطفال "بن جدة مهنية" و"عليا صالح" مع مساعدة الأطباء المختصين، ولمدة تقدر بثلاثة أشهر على التوالي.

توصلنا إلى ما يقارب 40 مريضًا من مختلف الأعمار يتلقون العلاج بالأدوية العصبية، منهم 19 من الجنس المؤنث و21 من الجنس الذكر. تم تقسيمهم بحيث يكون الأطفال من هم أصغر من سن 14 سنة والبالغين من هم أكبر من ذلك.

بعد تنظيم المعطيات، توصلنا إلى أن عددًا من الأطفال يعانون من مرض الصرع، وأن الدوائين الرئيسيين المستخدميين هما Kepamine و Depakine.

وفيما يخص البالغين، توصلنا إلى أن دواء Depretine يُستهلك بشكل كبير وفي عدة أمراض مختلفة.

ونتيجة البحث هي أن جميع الأدوية المذكورة تؤثر على عدد الكريات الحمراء وعدد الصفائح الدموية، مما يعرض المرضى لخطر الإصابة بفقر الدم ونقص الصفائح الدموية. وهذا أمر يستدعي المتابعة الطبية.

ومن جهة أخرى، توصلنا إلى سلامة وظائف الكبد والكلية وأنه لا يوجد تأثير على مناعة المرضى في الوقت الحالي.

الكلمات المفتاحية: Depakine, kepamine, depretine, التأثير السلبي للأدوية للأمراض العصبية.

Abstract

All medications have known side effects and others under investigation. Given the increasing prevalence of psychiatric and neurological disorders, considered the diseases of our time, we decided to conduct a study on the side effects of the most widely used medications, within our means.

The research was conducted in the Tebessa region, at the "Ben Djeda Mahniya" and "Alia Saleh" hospitals, with the help of specialist doctors, over a period of three consecutive months.

We identified approximately 40 patients of different ages receiving neurological treatments, including 19 females and 21 males. The patients were classified into two groups: children under 14 years old and adults over 14 years old.

After organizing the data, we found that a significant number of children suffered from epilepsy, with the two main medications used being *Kepam* and *Depakine*.

Regarding adults, we discovered that the medication *Depretine* is widely used for various diseases.

The results of our research indicate that all the mentioned medications affect the red blood cell and platelet counts, thus exposing patients to the risk of anemia and thrombocytopenia. This necessitates medical follow-up.

On the other hand, we found that liver and kidney functions are intact and there is no impact on patients' immunity at the present time.

Keywords: depakine, kapam, depretine, negative effect of neurological medications.

Résumé

Tous les médicaments ont des effets secondaires connus et d'autres en cours de recherche. Étant donné la prévalence croissante des maladies psychiatriques et neurologiques, considérées comme les maladies de notre époque, nous avons décidé de mener une étude sur les effets secondaires des médicaments les plus répandus, dans la mesure de nos moyens.

La recherche a été menée dans la région de Tébessa, à l'Hôpital "Ben Djeda Mahniya" et "Alia Saleh", avec l'aide des médecins spécialistes, sur une période de trois mois consécutifs.

Nous avons identifié environ 40 patients de différents âges recevant des traitements neurologiques, dont 19 étaient de sexe féminin et 21 de sexe masculin. Les patients ont été classés en deux groupes: les enfants de moins de 14 ans et les adultes de plus de 14 ans.

Après l'organisation des données, nous avons constaté qu'un nombre important d'enfants souffraient d'épilepsie, les deux principaux médicaments utilisés étant le Kepam et le Depakine.

En ce qui concerne les adultes, nous avons découvert que le médicament Depretine est largement utilisé pour diverses maladies.

Les résultats de notre recherche indiquent que tous les médicaments mentionnés entraînent des troubles hématologiques, exposant ainsi les patients au risque d'anémie et de thrombocytopenie, ce qui nécessite un suivi médical.

D'autre part, nous avons constaté que les fonctions hépatiques et rénales sont intactes et qu'il n'y a aucun impact sur l'immunité des patients pour le moment.

Mots clés : depakine, kapam, depretine, effet négative des médicaments neurologique.

REMERCIEMENT

Nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir donné la force et le courage d'achever ce modeste travail.

On garde tout d'abord à remercier chaleureusement l'ensemble des personnes qui ont contribué à ce travail les médecins spécialistes de l'Hôpital "Ben Djeda Mahniya" et "Alia Saleh", On exprime notre profonde gratitude à notre encadreur monsieur ROUABHI Rachid pour avoir nous diriger pendant l'élaboration de ce modeste travail avec compétence et professionnalisme et tous les conseils précieux de sa part.

Nous remercions également Madame TAIB Chahinez d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que Monsieur BENAICHA Brahim d'avoir accepté de présider le jury.

On garde à remercier également l'ensemble des enseignants de département de Biologie appliquée. En fin, nous remercions nos chers collègues et amis de l'université.

DEDICACE

Je dédie ce mémoire À ma grand-mère qui est toute ma famille, à ma grand-mère qui m'a préparé le petit-déjeuner le premier jour d'école et qui attendait ce jour de ma part.

Et à ma mère qui a laissé une trace incoubliable.

À tous ceux qui ont contribué à mon arrivée ici,

À tous ceux dont j'ai souhaité la présence,

À ce papillon de printemps qui s'est envolé et ne reviendra jamais..

Maram.

DEDICACE

Je dédie se travail à tous les membres de ma famille, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour. Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

Je dédie ce travail à mes amies leurs familles, ainsi que mon binôme et ma sœur Maram

Et a tous ce qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Imen.

Sommaire



SOMMAIRE

المُلخَص

Abstract

Résumé

Remerciement

Dédicace

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

CHAPITRE I: LES MALADIES NEUROLOGIQUES LES PLUS FREQUENTES

I.1 INTRODUCTION	Error! Bookmark not defined.
I.2 LA MALADIE D'ALZHEIMER	Error! Bookmark not defined.
I.2.1 DEFINITION	Error! Bookmark not defined.
I.2.2 CAUSES ET MECANISMES BIOLOGIQUES	1
I.2.3 SYMPTÔMES ET DIAGNOSTIC.....	2
I.2.4 TRAITEMENTS	3
I.3 LA MALADIE DE PARKINSON	3
I.3.1 DEFINITION.....	3
I.3.2 LES CAUSES DE LA MALADIE DE PARKINSON	4
I.3.3 LES MECANISMES BIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON	4
I.4 LES SYMPTÔMES, LE DIAGNOSTIC ET L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE PARKINSON	5
I.5 LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON	5
I.6 L'ÉPILEPSIE	6
I.6.1 DEFINITION.....	6
I.6.2 LES CAUSES ET LES MECANISMES BIOLOGIQUES DE L'ÉPILEPSIE.....	6
I.6.3 LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC DE L'ÉPILEPSIE.....	7
I.6.4 LES TRAITEMENTS DE L'ÉPILEPSIE.....	7
I.7 LA SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP)	7
I.7.1 Définition.....	7

SOMMAIRE

7I.7.2	LES DIFFÉRENTES FORMES DE PROGRESSION DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	8
I.7.3	LES CAUSES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	9
I.7.4	LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	9
I.7.5	LE DIAGNOSTIC ET LES SYMPTÔMES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	9
I.7.6	LES TRAITEMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	10
I.8	L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (AVC)	10
I.8.1	DEFINITION	10
I.8.2	LA CAUSE D'UN AVC	10
I.8.3	LES CONSÉQUENCES DE L'AVC	10
I.8.4	LES SIGNES D'UN AVC	10

CHAPITRE II: LES MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES

II.1	DEFINITION	Error! Bookmark not defined.
II.2	LES FORMES	13
II.3	LES VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS	14
II.3.1.1	LA VOIE ORALE (BUCCALE)	14
II.3.1.2	LA VOIE PARENTERALE (INJECTABLE)	14
II.3.1.3	LA VOIE INTRAVEINEUSE	14
II.3.1.4	LA VOIE INTRAMUSCULAIRE	14
II.3.1.5	LA VOIE SOUS CUTANEE	14
II.4	METABOLISME DES MEDICAMENTS	15
II.4.1	FREQUENCE RESPIRATOIRE	16
II.4.2	CYTOCHROME P-450	Error! Bookmark not defined.
II.5	L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS DE L'ORGANISME	17
II.5.1	ÉLIMINATION DU MEDICAMENT DANS LA BILE	18
II.5.2	ÉLIMINATION DU MEDICAMENT DANS LES URINES	18
II.5.3	FILTRATION	19
II.5.4	SECRETION TUBULAIRE	19
II.5.5	DIFFUSION PASSIVE	20
II.5.6	EFFETS DU PH URINAIRE	20

SOMMAIRE

II.5.6.1 AUTRES FORMES D'ELIMINATION DU MEDICAMENT	20
II.6 MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES	21
II.6.1 INTRODUCTION	21
II.6.2 HISTORIQUE DES MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES	21
II.7 CLASSE DE MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES	22
II.7.1 LES ANTI-EPILEPTIQUES.....	23
II.7.1.1 DEFINITION	23
II.7.1.2 LA PHARMACOCINETIQUE.....	23
II.7.1.3 MODES D'ACTION	24
II.7.2 LES ANTIDEPRESSEURS	24
II.7.2.1 DEFINITION	24
II.7.2.2 LA PHARMACOCINETIQUE.....	24
II.7.2.3 MODES D'ACTION	25
II.7.3 LES ANTIMIGRAINEUX	25
II.7.3.1 DEFINITION	25
II.7.3.2 LA PHARMACOCINETIQUE.....	25
II.7.3.3 MODES D'ACTION	26
II.7.4 LES ANTIMYASTHENIQUES	27
II.7.4.1 DEFINITION	27
II.7.4.2 LA PHARMACOCINETIQUE.....	27
II.7.4.3 MODES D'ACTION	28
II.7.5 LES ANTIPARKINSONIENS.....	29
II.7.5.1 DEFINITION	29
II.7.5.2 LA PHARMACOCINETIQUE.....	29
II.7.5.3 MODES D'ACTION	30
II.7.6 LES ANTIVERTIGINEUX	31
II.7.6.1 DEFINITION	31
II.7.6.2 LA PHARMACOCINETIQUE.....	31
II.7.6.3 MECANISMES D'ACTION	33
II.7.7 LES ANXIOLYTIQUES	33
II.7.7.1 DEFINITION	33

SOMMAIRE

II.7.7.2	LA PHARMACOCINETIQUE.....	33
<input type="checkbox"/>	Benzodiazépines :.....	34
<input type="checkbox"/>	Antidépresseurs :	34
<input type="checkbox"/>	Autres agents anxiolytiques :.....	34
II.7.7.3	Mode d'action	35
II.7.8	LES ANTIHISTAMINIQUES	35
II.7.8.1	DEFINITION	35
II.7.8.2	LA PHARMACOCINETIQUE.....	36
II.7.8.2.1	ANTIHISTAMINIQUES DE PREMIERE GENERATION	36
II.7.8.2.2	ANTIHISTAMINIQUES DE DEUXIEME GENERATION.....	36
II.7.8.3	MODE D’ACTION	36
II.7.9	LES ANTIPSYCHOTIQUES	37
II.7.9.1	DEFINITION	37
II.7.9.2	CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES	38
II.7.9.2.1	CLASSIFICATION SELON LES EFFETS CLINIQUES	38
II.7.9.2.2	CLASSIFICATION SELON LA STRUCTURE CHIMIQUE.....	38
<input type="checkbox"/>	Les neuroleptiques de première génération.....	38
<input type="checkbox"/>	Les neuroleptiques de seconde génération	39
II.7.9.3	PHARMACOCINETIQUE.....	40
<input type="checkbox"/>	L’absorption.....	40
<input type="checkbox"/>	La distribution	40
<input type="checkbox"/>	La métabolisation	40
II.7.9.4	Mode d’action.....	41
II.7.10	LES INTOXICATION MEDICAMENTEUSES.....	42
II.7.10.1	DEFINITION	42
II.7.10.2	INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....	43
II.7.10.3	LES CAUSES.....	43
II.7.10.4	RELATION DOSE -EFFET DES MEDICAMENTS	43
II.7.10.5	LES SYMPTOMES.....	43
<input type="checkbox"/>	Système nerveux central.....	43
<input type="checkbox"/>	Système digestif	44

SOMMAIRE

□	Système cardiovasculaire.....	44
II.7.10.6	DIAGNOSTIQUES ET TRAITEMENTS DES INTOXICATIONS	44
II.7.11	HEPATITE MEDICAMENTEUSE	45
II.7.11.1	DEFINITION	45
II.7.12	LA NEPHROTOXICITE.....	45
II.7.12.1	DEFINITION	45

CHAPITRE III: LES PARAMETRES BIOLOGIQUES

III.1	PARAMETRES DE BIOCHIMIE.....	48
III.1.1	BILAN GLUCIDIQUE.....	48
III.1.2	BILAN HEPATIQUE.....	48
III.1.3	LA BILIRUBINE TOTALE	48
III.1.4	BILAN LIPIDIQUE	49
III.1.4.1	LE CHOLESTEROL TOTAL.....	50
III.1.4.2	LDL CHOLESTEROL	50
III.1.4.3	HDL CHOLESTEROL.....	50
III.1.4.4	LES TRIGLYCERIDES	51
III.1.5	BILAN RENAL.....	51
III.1.5.1	La créatinine	51
III.1.5.2	Acide urique	52
III.1.5.3	La chimie des urines	52
III.2	PARAMETRES D'HEMOBIOLOGIE.....	52
III.2.1	GENERALITES	52
III.2.1.1	Les érythrocytes (Globules Rouges ou Hématies).....	53
III.2.1.2	Les leucocytes (Globules blancs)	53
III.2.1.3	Les plaquettes	53
III.2.1.4	Le plasma sanguin	53
III.2.2	Hémogramme et examens complémentaires d'hématologie	53
III.2.2.1	Hémogramme ou numération forme sanguine (FNS).....	53
III.2.3	MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES CELLULES SANGUINES.....	54
III.2.3.1	MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES LEUCOCYTES (GLOBULES BLANCS)	54

SOMMAIRE

a-	Les Leucocytes (Globules Blancs).....	54
b-	Les monocytes	54
c-	Les lymphocytes	54
d-	Les granulocytes	55
III.2.3.2	MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES HEMATIES (GLOBULES ROUGES)	56
III.2.3.3	MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINE	57
□	Morphologie	57
III.2.3.4	MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE L'HEMATOCRITE.....	58
III.2.3.4.1	DEFINITION.....	58
III.2.3.5	Les constantes érythrocytaires.....	58
III.2.3.6	MORPHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES PLAQUETTES	59

CHAPITRE IV: ETUDE DE LA VARIATION BIOCHIMIQUE EMATOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUES DES MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES

IV.1	MATERIELS ET METHODES	60
IV.1.1	Matériel	60
IV.1.1.1	Population d'étude	60
IV.1.1.2	Méthode de prélèvement du sang	60
IV.1.1.3	Réactifs	60
IV.1.2	Méthodes	61
IV.1.2.1	Paramètres biochimiques	61
IV.1.2.1.1	Dosage de la créatinine.....	61
IV.1.2.1.2	UREE	62
IV.1.2.1.3	Aspartate aminotransférase (ASAT) - Alanine Amin transférase (ALAT)	63
GPT ALT	65
IV.1.2.2	Dosage des Paramètres d'hémobiologie.....	66
IV.1.2.2.1	Numération formule Sanguine (NFS).....	66
IV.1.3	Analyses statistiques.....	66
IV.2	RESULTATS ET DISCUSSION	69
IV.2.1	RESULTATS	69

SOMMAIRE

IV.2.1.1	CARACTERISATION DE L'ECHANTILLON	69
IV.2.1.1.1	Répartition des patients selon le sexe.....	69
IV.2.1.1.2	Répartition des patients selon l'âge	70
IV.2.1.1.3	Répartition des patients selon Les médicaments les plus couramment utilisés.....	70
IV.2.1.2	COMPARAISON DES RESULTATS DES DIFFERENTS PARAMETRES ETUDIES POUR LES TROIS MEDICAMENTS.....	71
IV.2.1.2.1	Comparaison des paramètres de la fonction hépatique selon le sexe et selon l'âge.....	71
<input type="checkbox"/>	TGO femme :	71
<input type="checkbox"/>	TGO HOMME	72
<input type="checkbox"/>	TGP FEMME :	73
<input type="checkbox"/>	TGP homme	74
IV.2.1.2.2	Comparaison des paramètres de la fonction rénale selon le sexe et selon l'âge.....	76
<input type="checkbox"/>	UREE femme :	76
<input type="checkbox"/>	URE homme :	77
<input type="checkbox"/>	CREATININE femme :	78
<input type="checkbox"/>	CREATININE homme :	79
IV.2.1.2.3	Comparaison entre les globules rouges des malades selon le médicament	80
IV.2.1.2.4	Comparaison entre les Hbg des malades selon le médicament.....	81
IV.2.1.2.5	Comparaison entre les PLT des malades selon le médicament	82
IV.2.1.2.6	Comparaison entre les globules blancs des malades selon le médicament	83
	CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE.....	89
	BIBLIOGRAPHIE.....	90
	ANNEX	100



LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure n° 01: Répartition des patients selon le sexe

Figure n° 02: Répartition des patients selon l'âge

Figure n°03 : Répartition des patients selon Les médicaments les plus couramment utilisés

Figure n°04 : La variation des taux de TGO chez toutes les femmes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°05 : La variation des taux de TGO chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°06 : La variation des taux de TGP chez toutes femmes les sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°07 : La variation des taux de TGP chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°08 : La variation des taux de UREE chez toutes les femmes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°09 : La variation des taux de UREE chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°10 : La variation des taux de CREA chez toutes les femmes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°11 : La variation des taux de CREA chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°12 : La variation des taux de GR chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin .

LISTE DES FIGURES

Figure n°13 : La variation des taux de Hb chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°14 : La variation des taux de GB chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin .

Figure n°15 : La variation des taux de PLT chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin .

The logo of the University of Jeddah is centered in the background. It features a stylized sunburst or fan shape at the top, with a central emblem containing Arabic calligraphy. Below this, there is an open book. At the bottom of the logo, the university's name is written in Arabic and English.

LISTE DES ABREVIATION

جامعة جدة - جدة
Jeddah University - Jeddah

LISTE DES ABREVIATIONS

AChE : acétylcholinestérase

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALP : Alkaline Phosphatase.

ALT : Alanine Transaminase

AST : Aspartate aminotransférase

AVC : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CGRP : calcitonin gene-related peptide

DCI : Dénomination Commune Internationale

EDTA: Ethylen Diamine Tetra acetic Acid.

EEG : électro-encéphalogramme

FNS : Formule Numération Sanguine.

GB : Globules Blancs.

GR : Globules Rouges.

Hb : Hémoglobine.

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : High DensityLipoprotein

Ht : Hématocrite

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IP : intra-péritonéales

IV : injections intraveineuses

LDL : Low DensityLipoprotein

MGG : May Grünwald Giemsa

LISTE DES ABREVIATIONS

PLT : Plaquettes

SC : sous-cutanées

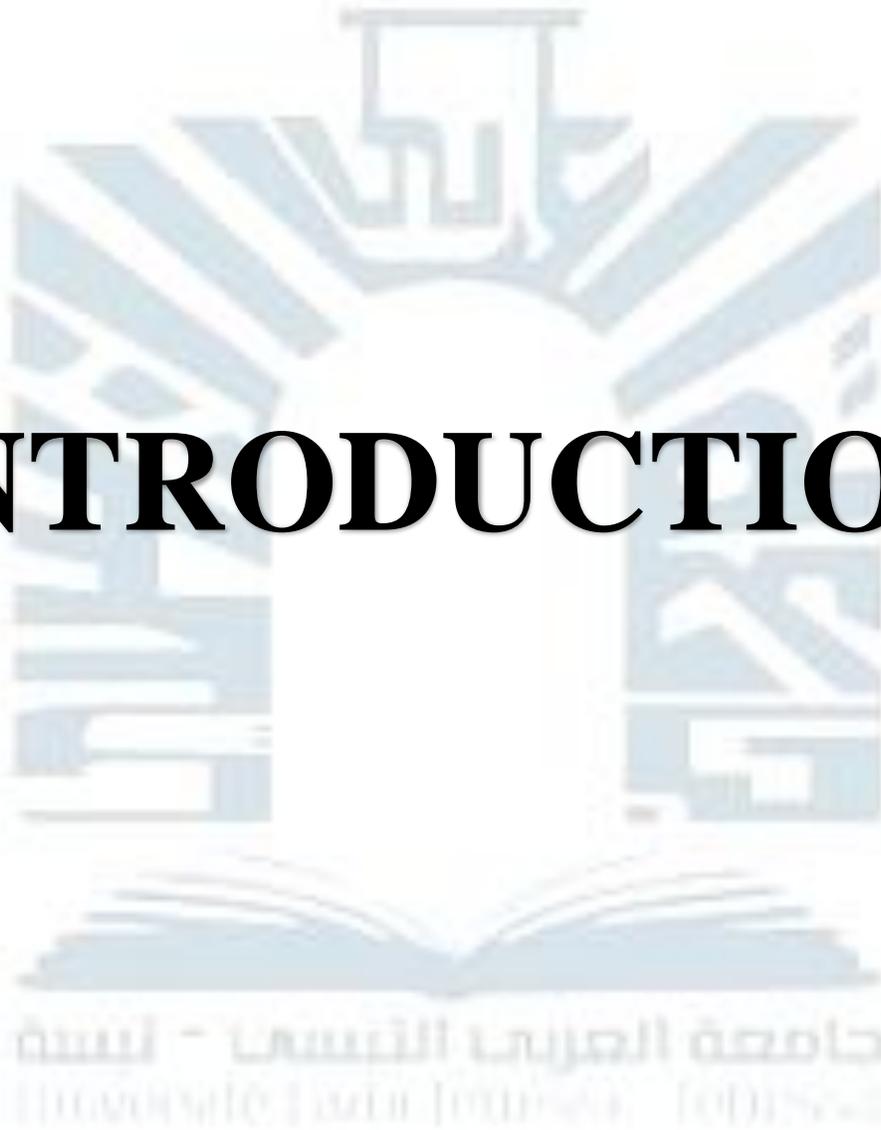
SEP : LA SCLÉROSE EN PLAQUES

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

VGM : Volume Globaire Moyen.

VLDL : Very Low DensityLipoprotein

INTRODUCTION



INTRODUCTION

Les médicaments neurologiques jouent un rôle essentiel dans le traitement d'un large éventail de troubles affectant le système nerveux, tels que l'épilepsie, la dépression, la schizophrénie et la maladie de Parkinson. Cependant, ces médicaments peuvent également entraîner des effets secondaires neurologiques, souvent insidieux et difficiles à diagnostiquer. Ces effets secondaires peuvent prendre la forme de céphalées, troubles de la mémoire, crises comitiales, syndromes parkinsoniens, myoclonies, dyskinésies et autres mouvements anormaux, du goût, de l'audition et de l'équilibre.

La compréhension de ces effets secondaires est cruciale pour les professionnels de la santé, car elle permet de prendre des mesures appropriées pour minimiser les risques et améliorer la qualité de vie des patients.

Cependant, la reconnaissance et l'établissement du rôle d'un médicament dans la survenue d'un symptôme neurologique peuvent être difficiles en raison des caractéristiques même de ce type de pathologie. Les troubles s'installent souvent de façon insidieuse, le tableau d'origine médicamenteuse ressemble fréquemment à la maladie neurologique idiopathique, les médicaments n'agissant parfois que comme révélateurs de la maladie sous-jacente ; d'où la règle de rechercher systématiquement, devant toute pathologie neurologique, une étiologie médicamenteuse.

C'est dans ce contexte que ce mémoire vise à explorer les effets secondaires neurologiques des médicaments, en examinant les différents types de médicaments et leurs effets secondaires.

Pour atteindre l'objectif visé nous avons élaboré un travail composé de quatre chapitres :

Le premier chapitre porte sur les maladies neurologiques les plus répandues.

Le deuxième chapitre se concentre sur l'étude géologique est divisé en deux parties : la première concerne les médicaments en général et la deuxième porte sur les médicaments neurologiques, leur mode d'action et leurs effets, expliqués de manière simplifiée.

Le troisième chapitre traite de tout ce qui concerne les paramètres biochimiques et hématologiques.

INTRODUCTION

Le quatrième chapitre se concentre sur l'étude de l'effet des médicaments neurologiques sur les paramètres biochimiques, hématologiques et toxicologiques.

CHAPITRE

I



I.1 Introduction

Les maladies neurologiques sont des troubles du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), du système nerveux périphérique (nerfs) ou du système nerveux autonome, susceptibles d'affecter la fonction normale du système nerveux. Ces affections peuvent être héritées, transmises, infectieuses, inflammatoires, dégénératives, auto-immunes, métaboliques ou traumatiques. Différents aspects de la santé peuvent être impactés par elles, tels que le mouvement, la coordination, la sensation, la cognition, le comportement et la régulation des fonctions vitales. [28].

I.2 La maladie d'Alzheimer

I.2.1 Définition

La maladie d'Alzheimer est la plus courante parmi les maladies neurodégénératives chez les personnes âgées. Une des raisons de l'augmentation du nombre de personnes touchées par cette maladie est l'allongement de la durée de vie moyenne due à l'amélioration des conditions de vie. De nos jours, il est estimé que 35 millions de personnes à travers le monde sont touchées par des démences de type Alzheimer. [29].

Alors que sa survenue avant 65 ans est rare (0,5 %), sa fréquence est de 2 à 4 % une fois passé cet âge. Ensuite, elle augmente proportionnellement avec celui-ci, pour dépasser 15 % à 80 ans. Cette maladie touche de plus en plus de femmes (1 femme sur 4 et 1 homme sur 5 après 85 ans) [29].

I.2.2 Causes et mécanismes biologiques

Les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer appelées « familiales » sont extrêmement rares et représentent moins de 1 % des cas. Elles s'affirment avant l'âge de 60 ans [29].

Parfois, les symptômes apparaissent dès la trentaine ou la quarantaine. Dans 99% des cas, la maladie n'est pas strictement héréditaire, mais des facteurs génétiques de prédisposition, c'est-à-dire d'augmentation du risque de développer la maladie, ont été découverts [29].

Par exemple, le risque de développer la maladie est augmenté de 3 à 15 fois en cas de portée d'un allèle spécifique du gène ApoE (l'ApoE4), qui joue un rôle dans divers mécanismes de protection neuronale. Toutefois, cet allèle n'est ni adéquat ni indispensable pour développer la maladie, car certaines personnes qui portent cet allèle ne seront pas atteintes de la maladie tandis que des personnes non-porteuses subiront la maladie [29].

Le manque de sommeil chronique ou la prise de certains psychotropes, tels que les benzodiazépines, ont été liés à la maladie d'Alzheimer, ce qui peut augmenter le risque de développer la maladie. Récemment, on a publié une liste, bien que encore incomplète, des éléments qui augmentent le risque de la maladie d'Alzheimer. La consommation excessive d'alcool, les traumatismes crâniens, la pollution atmosphérique, le faible niveau d'éducation, l'hypertension artérielle, les troubles auditifs, le tabagisme, l'obésité, la dépression, l'inactivité physique, le diabète et l'isolement social sont parmi les éléments à considérer [29].

La dégénérescence neuronale qui se produit dans la maladie d'Alzheimer est le résultat de deux types de lésions simultanées : d'une part, l'accumulation anormale de peptides β -amyloïdes (ou peptides A-bêta ou peptides A β) à l'extérieur des cellules, ce qui entraîne la formation de « plaques amyloïdes » encore connues sous le nom de « plaques séniles », et d'autre part, l'accumulation anormale de la protéine TAU dans les neurones, ce qui entraîne leur dégénérescence [29].

I.2.3 Symptômes et diagnostic

La détérioration de la mémoire est fréquemment le premier signe de la maladie d'Alzheimer qui guide le diagnostic. Par la suite, des dysfonctionnements exécutifs, des dysfonctionnements de l'orientation temporo-spatiale, puis peu à peu des dysfonctionnements du langage (aphasie), de l'écriture (dysorthographe), du mouvement (apraxie), du comportement, des dysfonctionnements de l'humeur (anxiété, dépression, irritabilité). Le fait que le patient ne soit pas conscient de ses déficits (anosognosie), mais que ce soient les proches qui signalent les troubles constitue un critère de diagnostic en soi [29].

Le diagnostic est clinique et utilise actuellement des tests diagnostiques performants tels qu'une évaluation neuropsychologique complète des capacités cognitives, des examens d'imagerie tels que l'IRM et la TEP au glucose qui révèlent les zones du cerveau en souffrance, et enfin la ponction lombaire qui permet de détecter les signes biologiques de la maladie, c'est-à-dire la présence de dépôts anormaux de protéine amyloïde et de protéine tau [29].

I.2.4 Traitements

De nos jours, l'objectif de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer est de ralentir son développement et de permettre au patient et à son entourage de s'adapter aux handicaps. Il s'agit donc d'une prise en charge pluridisciplinaire [29].

Malheureusement, il n'y a pas de traitement aujourd'hui qui cible directement les causes et les mécanismes à l'origine de la maladie. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine sont approuvés et sont utilisés à travers le monde. Dans certaines situations, ils renforcent les circuits cérébraux et stabilisent le tableau clinique de la maladie [29].

I.3 La maladie de parkinson

I.3.1 Définition

La maladie de Parkinson est la 2e maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [30].

Aujourd'hui, elle affecte 270 000 individus en France, avec un nombre croissant de nouveaux cas chaque année, en lien avec le vieillissement de la population. [30].

L'âge est le facteur de risque le plus important pour développer la maladie de Parkinson, avec une prévalence de 0,04% chez les individus âgés de 40 à 49 ans, qui augmente à 2% chez les individus âgés de plus de 80 ans. [30].

Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un ratio de 2 hommes pour 1 femme après 40 ans [30].

La maladie de Parkinson se caractérise par une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire du cerveau localisée dans une région

particulière du tronc cérébral et composée principalement de neurones à dopamine. D'autres régions peuvent également être atteintes rendant compte de troubles "non moteurs" tels que des troubles du sommeil, des troubles de la tension artérielle, ou plus tardivement des troubles de la marche et ceci correspond pour chacun de ces troubles à des circuits neuronaux différents [30].

Sur le plan symptomatique, les symptômes les plus connus de la maladie sont les tremblements de repos, tandis que les signes cliniques les plus courants et caractéristiques sont la lenteur des mouvements ou l'akinésie, ainsi que la rigidité musculaire [30].

La plupart des traitements ont pour objectif d'améliorer les symptômes et de ralentir la progression de la maladie [30].

I.3.2 Les causes de la maladie de parkinson

Le cinquième des cas de maladie de Parkinson sont familiaux, c'est-à-dire héréditaires, en raison de la mutation d'un gène de transmission dominant ou récessive. Jusqu'à présent, 13 gènes ont été identifiés comme responsables de cette maladie [30].

Dans les autres situations, il est question de cas occasionnels où la maladie se manifeste suite à une exposition à un facteur environnemental chez des individus génétiquement prédisposés. Comme de nombreuses maladies neurologiques, la maladie de Parkinson est qualifiée de multifactorielle. Ces dernières années, de nombreux facteurs environnementaux et de prédisposition génétique qui augmentent le risque de contracter la maladie ont été repérés [30].

Plus d'informations et les études de l'Institut du Cerveau sont disponibles sur la page consacrée aux origines de la maladie de Parkinson [30].

I.3.3 Les mécanismes biologiques de la maladie de parkinson

L' α -synucléine est une protéine exprimée dans les neurones qui joue un rôle moléculaire essentiel dans la maladie de Parkinson [30].

Pendant la maladie, cette protéine se regroupe pathologiquement en amas désignés sous le nom de corps de Lewy. Ce processus se manifeste principalement dans les neurones dopaminergiques de la substance noire, zone située dans le tronc cérébral, mais se manifeste également dans d'autres parties du cerveau lors de la maladie de Parkinson [30].

Les agrégats d'a-synucléine provoquent la mort des neurones, ce qui entraîne un manque de production de neurotransmetteurs, des molécules qui permettent la communication entre les neurones, ce qui entraîne l'apparition des symptômes [30].

I.4 Les symptômes, le diagnostic et l'évolution de la maladie de parkinson

Les symptômes observés chez les patients parkinsoniens sont causés par l'atteinte de la substance noire et du striatum, puis d'autres régions du cerveau [30].

Les premiers signes qui permettent d'établir un diagnostic de maladie de Parkinson comprennent une akinésie (lenteur des mouvements), une hypertonie musculaire (raideur des muscles) et des tremblements au repos qui disparaissent lors d'un geste volontaire. La combinaison de ces symptômes forme le syndrome parkinsonien [30].

Le syndrome parkinsonien pur, asymétrique et sensible au traitement dopaminergique est le diagnostic de la maladie de Parkinson [30].

I.5 Les traitements de la maladie de parkinson

Les médicaments administrés aux patients parkinsoniens visent à compenser le manque de dopamine lié à la mort neuronale. Il y a deux catégories de traitements [30].

Le précurseur de la dopamine, la L-DOPA, est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et de se transformer en dopamine dans le cerveau [30].

Les molécules agonistes dopaminergiques, qui ont le même effet que la dopamine [30].

Ces deux traitements contre la maladie de Parkinson ont une action similaire et ont pour objectif de rétablir la transmission défaillante entre les neurones. Malheureusement, ils ne traitent ni la cause ni l'évolution de la maladie [30].

Il est également courant d'utiliser la stimulation cérébrale profonde pour traiter les symptômes de la maladie [30].

D'autres méthodes non médicamenteuses comme l'exercice physique régulier et les activités intellectuelles ont des effets positifs sur les personnes [30].

I.6 L'épilepsie

I.6.1 Définition

L'épilepsie tire son nom d'un mot grec qui signifie « frappé par surprise », ce qui reflète l'apparition soudaine et imprévisible des crises [31].

Les crises d'épilepsie se produisent lorsque le cerveau émet une activité excessive, ce qui entraîne une "hyperexcitation" des cellules nerveuses - les neurones du cortex cérébral - et leur synchronisation [31].

Les épilepsies généralisées, qui affectent environ 1/3 des patients, sont distinguées par le recrutement immédiat de tous les neurones du cortex et les épilepsies focales qui commencent dans une région donnée du cerveau [31].

Les différentes causes de l'épilepsie peuvent inclure une lésion cérébrale, ce qui est appelé épilepsie structurelle (anciennement symptomatique). Elle peut également être d'origine génétique (les épilepsies idiopathiques), métabolique ou auto-immune [31].

Il n'y a pas une seule forme d'épilepsie, mais plusieurs syndromes épileptiques de différentes gravités qui se caractérisent par l'âge [31].

I.6.2 Les causes et les mécanismes biologiques de l'épilepsie

Il existe de nombreuses causes de l'épilepsie, qui sont classées selon des critères internationaux : des causes structurelles (ou symptomatiques d'une lésion du

cortex), des causes génétiques, des causes métaboliques (par exemple, une maladie enzymatique), des causes auto-immunes (l'inflammation se situe au cerveau). Parfois, il n'y a pas de raison [31].

Les épilepsies, quel que soit leur origine, peuvent être généralisées (environ 1/3 des cas) à l'ensemble du cortex cérébral ou focalisées (partielles), c'est-à-dire limitées à une zone spécifique et délimitée du cerveau chez 2/3 des patients [31].

I.6.3 Les symptômes et le diagnostic de l'épilepsie

La crise d'épilepsie est un symptôme clinique temporaire associé à une activité électrique inhabituelle dans une zone donnée du cerveau ou dans l'ensemble du cerveau [31].

L'épilepsie est diagnostiquée en interrogeant les patients. La détermination de la cause requiert des informations supplémentaires : Parfois, on réalise des examens biologiques tels que des prélèvements de sang, voire une ponction lombaire [31].

I.6.4 Les traitements de l'épilepsie

La thérapie de l'épilepsie varie en fonction de sa forme (focale ou généralisée) [31].

Plus de deux tiers des patients sont traités avec des médicaments antiépileptiques pour maîtriser les crises. Il arrive parfois que plusieurs médicaments soient combinés afin de gérer l'épilepsie [31].

Dans certains cas d'épilepsie, le traitement peut être interrompu après plusieurs années [31].

Lorsqu'une épilepsie focale n'est pas traitée par des médicaments antiépileptiques, il est nécessaire de considérer une intervention chirurgicale [31].

I.7 La sclérose en plaques (sep)

I.7.1 Définition

Après les traumatismes, la Sclérose en Plaques (SEP) est la deuxième cause nationale de handicap acquis chez les adultes jeunes. La présence de cette maladie représente un défi majeur pour la santé publique car elle impacte une population active, en pleine construction de projet de vie, avec un âge moyen d'apparition de 30 ans [32].

La sclérose en plaques est une affection infectieuse du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques. Le premier symptôme est observé par la plupart des patients âgés de 25 à 35 ans, avec une proportion élevée de femmes, soit 3 femmes pour un homme [32].

Elle se distingue par des lésions appelées "plaques" où la gaine protectrice des neurones, appelée "myéline", est détruite, ce qui entraîne une dégénérescence des cellules nerveuses, entraînant une perte de la fonction des neurones. La sclérose en plaques évolue le plus souvent en 2 phases. La première, caractérisée par des poussées de symptômes transitoires, est dite phase rémittente. Elle débute vers 30 ans et représente 85% des formes initiales. La seconde, commence généralement 10 à 20 ans après le début de la maladie est dite phase progressive. Elle se caractérise par l'installation continue de symptômes résiduels permanents responsables conduisant à un handicap fonctionnels cognitif ou moteur [32].

I.7.2 Les différentes formes de progression de la sclérose en plaques

Il existe plusieurs variantes entre ces deux formes :

Les types récurrents : Il s'agit de la forme la plus courante au début de la maladie (80 à 85%). Cette forme se distingue par des périodes aiguës, appelées poussées, pendant lesquelles les patients manifestent de nombreux symptômes intenses, alternant avec des périodes de rémission totale, sans symptômes. Les phases symptomatiques peuvent prendre de quelques jours à un mois sans qu'un handicap ne se manifeste entre les poussées [32].

Les formes progressives secondaires : Cette étape se manifeste après une période de 5 à 20 ans d'évolution récurrente chez plus de la moitié des patients. Elle se distingue par la mise en place d'un handicap permanent et progressif [32].

Dès le début, les formes progressives sont présentes chez 10 à 15% des patients [32].

I.7.3 Les causes de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une affection complexe qui se manifeste chez des individus génétiquement prédisposés suite à une exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux encore inconnus [32].

La maladie n'est pas héréditaire, le jumeau monozygote (vrai jumeau) d'une personne atteinte, donc ayant le même ADN, n'a qu'un risque de 25% de transmission. Ce constat confirme une élévation génétique de la maladie, mais démontre qu'elle n'est pas transmissible [32].

I.7.4 Les mécanismes biologiques de la sclérose en plaques

La maladie de la sclérose en plaques est une affection inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière. Il se distingue par une attaque immunitaire contre une protéine appelée myéline, qui constitue une gaine de protection des neurones qui facilite le passage de l'influx nerveux [32].

La maladie auto-immune est évoquée car le système immunitaire, qui a pour fonction normale de protéger l'organisme contre les virus et les bactéries, s'attaque à une partie du corps dans cette maladie [32].

La myéline disparaît dans les lésions typiques de la sclérose en plaques (les plaques) et le signal nerveux ne peut plus atteindre les organes périphériques et notamment les muscles. Certaines personnes présentent une aptitude à reconstituer les gaines de myéline, surtout au début de la maladie, ce qui permet de les reconstituer [32].

I.7.5 Le diagnostic et les symptômes de la sclérose en plaques

Le diagnostic de sclérose en plaques est basé sur l'association de symptômes neurologiques liés à la présence de plaques inflammatoires à l'IRM, qui répondent à

une dissémination spatiale (cerveau, moelle épinière, nerf optique) et à une dissémination temporelle (plaques inflammatoires d'âges différents ou qui se manifestent au fil du temps [32].

I.7.6 Les traitements de la sclérose en plaques

Aucun traitement curatif de la sclérose en plaques n'a encore été mis au point. L'objectif des thérapies est de réduire la réponse inflammatoire, ce qui ralentit l'évolution du handicap. Aujourd'hui, l'étude des capacités individuelles intrinsèques à guérir les dommages causés par l'attaque immunitaire ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques [32].

I.8 L' accident vasculaire cérébral (avc)

I.8.1 Définition

L'AVC, également connu sous le nom d'accident vasculaire cérébral, est une maladie qui se manifeste de manière très brusque et qui entraîne des troubles moteurs (mouvement des membres), des pertes de sensibilité ou encore des problèmes de langage. [33].

I.8.2 La cause d'un AVC

L'accident vasculaire cérébral est causé dans 85 % des cas par un infarctus - une artère qui se bouche dans le cerveau. Chez 15 % des cas, une hémorragie causée par la rupture d'un vaisseau dans le cerveau entraîne les symptômes [33].

I.8.3 Les conséquences de l'AVC

Dans les deux cas une région du cerveau est privée d'irrigation et donc d'oxygène et le tissu dégénère, perdant alors ses fonctions neurologiques [33].

I.8.4 Les signes d'un AVC

L'AVC est une maladie neurologique dont les symptômes se manifestent instantanément, ce qui fait que l'on dit souvent que « le temps, c'est du cerveau » [33].

Les symptômes d'un AVC peuvent être extrêmement divers : une diminution de la capacité de mouvement, une déviation de la bouche, une difficulté à se lever, des problèmes d'expression, des problèmes visuels ou encore une sensation d'engourdissement d'un membre. Souvent, ils sont latéralisés, c'est-à-dire qu'ils ne se manifestent qu'à l'un des côtés du corps [33].

Les travaux de l'Institut du cerveau se concentrent principalement sur la gestion et l'amélioration de l'efficacité de la rééducation post-AVC. Plusieurs approches de réhabilitation sont en cours d'étude pour réduire les conséquences motrices et cognitives d'un accident vasculaire cérébral [33].

CHAPITRE

II



II.1 Définition

Il s'agit d'une substance chimique ou d'une composition qui est présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives contre les maladies humaines ou animales [53].

Ainsi que tout produit pouvant être donné à l'homme ou à l'animal, dans le but de poser un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction organique [54].

Les médicaments n'est possède pas toujours dépourvu de toxicité [73].

Les médicaments contiennent des substances toxiques (toxines) qui peuvent affecter l'organisme lorsqu'elles sont absorbées en trop grandes quantités, une action nocive ou même toxique D'une façon très générale, la dose – c'est-à-dire la quantité de substance qui pénètre dans l'organisme – conditionne les phénomènes observés [73].

Le médicament simple est utilisé sans avoir à être transformé ; le médicament galénique est produit par un mélange qui permet son administration (teinture de belladone) ; le médicament chimique est produit par un mélange galénique de plusieurs substances chimiques ; le médicament officinal est enregistré dans le codex (laudanum) ; le médicament magistral est préparé en fonction d'une ordonnance qui en prescrit la formule. La spécialité pharmaceutique ou médicament spécialisé est fabriquée de manière industrielle [73].

II.2 Les formes

Il y a une multitude de formes pharmaceutiques. Ces formes sont les plus courantes :

- Orales : administrées par la bouche.
- Injectables : administrées par injection.
- Dermiques appliquées sur la peau.
- Inhalées: administrées par aérosols.
- Rectales introduites par le rectum. [64]

Les formes galéniques sont habituellement classées en trois grandes formes physiques

Les liquides : Sirop

Les semi-solides : Pommade [65]

II.3 Les voies d'administration des médicaments

II.3.1.1 La voie orale (buccale)

La méthode la plus fréquemment employée (70 à 80 % des médicaments) est l'administration buccale du médicament. Après avoir traversé l'estomac, le médicament atteint l'intestin grêle où se trouvent les zones de résorption [65].

II.3.1.2 La voie parentérale (injectable)

La méthode injectable ou parentérale est la méthode la plus directe, car elle permet au médicament de se faire directement prendre contact avec le sang ou les liquides interstitiels. Elle échappe au système digestif [66].

II.3.1.3 La voie intraveineuse

Les injections doivent toujours être effectuées très lentement (la voie en effet évitée) car la toxicité des médicaments injectés par voie intraveineuse est d'autant plus importante que la vitesse d'injection est plus rapide, et elles doivent être strictement effectuées dans la lumière des vaisseaux sanguins [67].

II.3.1.4 La voie intramusculaire

À l'aide d'une aiguille à biseau long, on injecte des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, notamment des solutions et des suspensions huileuses, dans le quadrant supéro-externe de la fesse, afin d'éviter de toucher le nerf sciatique [67].

II.3.1.5 La voie sous-cutanée

En utilisant cette méthode, on privilégie principalement l'utilisation de médicaments en solution aqueuse isotonique [66].

Les injections sont effectuées dans le tissu conjonctif sous-cutané, qui est riche en capillaire et en éléments lymphatiques, ce qui favorise une diffusion rapide du médicament [66].

Les vaisseaux lymphatiques jouent également un rôle, mais leur résorption des produits est plus lente que celle des vaisseaux sanguins, et de préférence, les médicaments à base d'huile. L'injection sous-cutanée peut causer une certaine douleur en raison de l'infiltration sensible de la peau. Sous la peau du dos, de l'abdomen ou de la cuisse, elle est réalisée à l'aide d'une aiguille à biseau court [66].

II.4 Métabolisme des médicaments

Le foie est le site principal du métabolisme des médicaments. Bien que la métabolisation inactive généralement les médicaments, certains métabolites sont pharmacologiquement actifs, parfois même plus actifs que le produit parent. Une substance inactive ou faiblement active qui possède un métabolite actif est dénommée un promédicament, particulièrement si elle est conçue pour libérer un principe actif plus efficace [69][68].

Les médicaments peuvent être métabolisés par oxydation, réduction, hydrolyse, hydratation, conjugaison, condensation ou isomérisation; quel que soit le processus, l'objectif est de rendre le médicament plus facile à excréter. Les enzymes qui interviennent dans le métabolisme sont présentes dans de nombreux tissus, mais sont généralement plus concentrées dans le foie [69][68].

La vitesse de métabolisme des médicaments varie selon les patients. Certains patients métabolisent un médicament si rapidement que les taux sanguins et tissulaires thérapeutiquement efficaces ne sont pas atteints; chez d'autres, le métabolisme peut être si lent que des effets toxiques surviennent avec des doses usuelles [69][68].

Les vitesses de métabolisme des médicaments sont influencées à l'échelle individuelle par des facteurs génétiques, des états pathologiques concomitants (notamment les hépatopathies chroniques et l'insuffisance cardiaque avancée) et par des interactions médicamenteuses (notamment celles impliquant l'induction ou l'inhibition du métabolisme) [69][68].

Pour nombre de médicaments, le métabolisme s'effectue en 2 phases. Les réactions de phase I sont impliquées dans la formation d'un groupement fonctionnel nouveau ou modifié ou bien dans un clivage (oxydation, réduction, hydrolyse); ces réactions sont non synthétiques. Les réactions de phase II comprennent la conjugaison avec un substrat endogène (p. ex., acide glucuronique, sulfate, glycine); ces réactions sont synthétiques. Les métabolites formés par des réactions de synthèse sont plus polaires et plus facilement excrétés par les reins (dans l'urine) et le foie (dans la bile) que ceux provenant de réactions non synthétiques. Certains médicaments ne sont soumis qu'à des réactions de phase I ou de phase II; ainsi, la numérotation des phases représente plutôt une classification fonctionnelle que séquentielle. [69] [68].

Des transporteurs hépatiques de médicaments sont présents dans toutes les cellules hépatiques parenchymateuses et affectent l'élimination hépatique et le métabolisme d'un médicament. [68] [69].

Les 2 principaux types de transporteurs sont l'influx, qui transfère les molécules dans le foie, et l'efflux, qui induit l'excrétion des médicaments dans le sang ou la bile. Les polymorphismes génétiques peuvent affecter de manière variable l'expression et la fonction des transporteurs hépatiques de médicaments et potentiellement modifier la sensibilité du patient aux effets indésirables des médicaments et aux lésions hépatiques médicamenteuses. Par exemple, les porteurs de certains génotypes de transporteur présentent des taux sanguins élevés de statines et sont plus sensibles à la myopathie induite par les statines lorsque les statines sont utilisées pour le traitement d'une hypercholestérolémie. [68] [69].

II.4.1 Fréquence respiratoire

Presque tous les médicaments ont une vitesse de métabolisme qui tend vers une limite supérieure (limitation de capacité) dans n'importe quel schéma. Toutefois, dans la plupart des cas, à des concentrations thérapeutiques, seulement une petite partie des sites enzymatiques de métabolisme est généralement occupée, et la vitesse du métabolisme augmente avec la concentration du médicament. La vitesse de métabolisme du médicament, également connue sous le nom d'élimination de premier ordre (ou cinétique), est une fraction constante du médicament restant dans l'organisme, c'est-à-dire qu'il a une demi-vie spécifique. [70].

Cytochrome p-450

Le cytochrome P-450 (CYP-450) est le principal système enzymatique du métabolisme de phase I, une superfamille d'iso-enzymes microsomales qui sont responsables de l'oxydation de nombreux médicaments. La NADPH-CYP450 réductase est une protéine flavonoïde qui transmet des électrons du NADPH (la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) au CYP-450 [70].

Il existe différents médicaments et substances qui peuvent entraîner ou inhiber les enzymes du cytochrome CYP-450, ce qui entraîne des interactions médicamenteuses où un médicament peut augmenter la toxicité ou diminuer l'effet thérapeutique d'un autre médicament. [70].

Avec le vieillissement, la capacité du foie à métaboliser par le système enzymatique du CYP-450 diminue de $\geq 30\%$ parce que le volume et le débit hépatique sont réduits. [70].

Pour cette raison, les médicaments métabolisés par ce système atteignent des niveaux élevés et ont une demi-vie prolongée chez les personnes âgées. Des systèmes enzymatiques microsomaux hépatiques incomplètement développés sont présents chez les nouveau-nés, ce qui leur pose des problèmes pour métaboliser de nombreux médicaments. [70].

II.5 L'élimination des médicaments de l'organisme

En fin de compte, tous les médicaments sont éliminés de l'organisme. Il est possible de les éliminer après avoir été altérés chimiquement (métabolisme) ou sous une forme inchangée. Dans l'urine, la majorité des médicaments, en particulier les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites, sont principalement éliminés par les reins. De cette façon, l'administration du médicament repose principalement sur la fonction rénale [70].

Certains médicaments sont éliminés par excrétion dans la bile (une sécrétion jaune verdâtre produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire) [70].

II.5.1 Élimination du médicament dans la bile

Certains médicaments pénètrent dans le foie et sont excrétés par la bile sans être modifiés. Dans le foie, d'autres médicaments sont métabolisés avant d'être excrétés dans la bile. La bile s'écoule dans les deux cas dans le tube digestif. À partir de là, les médicaments sont excrétés dans les selles ou réintégrés dans le sang, puis recyclés ensuite [70].

En cas de dysfonctionnement du foie, il est possible que les médecins doivent ajuster la dose d'un médicament qui est principalement éliminé par le métabolisme hépatique. Toutefois, il n'y a pas de méthode simple, comme c'est le cas de la fonction rénale, pour évaluer la métabolisation (et donc l'élimination) des médicaments par le foie [70].

II.5.2 Élimination du médicament dans les urines

La capacité rénale à excréter les médicaments peut être influencée par divers facteurs, y compris certaines caractéristiques du médicament. Afin d'obtenir une excrétée importante dans l'urine d'un médicament ou de ses métabolites, il est nécessaire qu'ils soient hydrosolubles et qu'ils aient une faible liaison aux protéines plasmatiques. La vitesse d'excrétion des médicaments par les reins peut être influencée par l'acidité de l'urine (influence du régime alimentaire, des médicaments et des troubles rénaux). L'acidité de l'urine est altérée dans le traitement de certaines intoxications médicamenteuses par l'administration de substances antiacides (bicarbonate de sodium) ou acidifiantes (chlorure d'ammonium) pour accélérer l'excrétion du médicament [71].

La capacité rénale à éliminer les médicaments dépend également :

- Du flux d'urine
- Du flux sanguin passant dans les reins
- De l'état des reins [71]

La fonction rénale peut être altérée par de nombreux troubles (en particulier l'hypertension artérielle, le diabète ou les infections rénales récurrentes), par l'exposition à de hauts niveaux de substances toxiques et par les changements liés à l'âge. La fonction rénale diminue lentement avec l'âge. Par exemple, l'élimination rénale d'une personne de 85 ans est environ la moitié de celle d'une personne de 35 ans [71].

Chez les personnes dont la fonction rénale est altérée, la dose « normale » d'un médicament qui est principalement excrété par voie rénale peut être excessive et entraîner des effets secondaires. Par conséquent, les médecins peuvent parfois ajuster la dose d'un médicament en fonction de l'ampleur de l'altération rénale des personnes. Les personnes qui présentent une altération de la fonction rénale nécessitent des doses plus faibles que les personnes ayant une fonction rénale normale [71].

Les médecins ont différentes possibilités d'évaluer l'altération de la fonction rénale. Elle est parfois calculée uniquement en fonction de l'âge des individus. Toutefois, ils ont la possibilité d'obtenir une mesure plus précise de la fonction rénale en se basant sur les résultats du dosage de la créatinine (déchets organiques) dans le sang et parfois dans l'urine. Ces résultats servent à déterminer l'efficacité de l'élimination de la créatinine de l'organisme (clairance de la créatinine, voir Tests de la fonction rénale), ce qui témoigne de l'état des reins [71].

II.5.3 Filtration

Les médicaments liés aux protéines plasmatiques ne sont pas filtrés puisque les protéines restent dans la circulation capillaire glomérulaire. La filtration des médicaments qui ne sont pas liés aux protéines dépend de leur taille et de leur charge [71].

II.5.4 Sexcrétion tubulaire

Les transporteurs d'anions et de cations organiques dans le tube proximal peuvent transporter des médicaments et sont saturables. La réabsorption tubulaire des médicaments est de peu d'importance. Par contre la sécrétion tubulaire peut contribuer de façon importante à l'élimination rénale de médicaments [71].

Les anions sont cotransportés avec le sodium à travers la membrane baso-latérale. Ce processus est énergétisé par le gradient de sodium établi par la Na-K-ATPase. Les anions circulent ensuite le long de leur gradient de concentration et entrent dans la lumière tubulaire en échange d'un autre anion, comme du chlore [71].

Les cations sont transportés à travers la membrane apicale. Ceci stimule l'entrée baso-latérale d'un cation le long d'un gradient de concentration probablement par un transporteur passif [71].

Le transport de cations est énergétisé à la fois par le gradient de sodium et de protons de part et d'autre de la membrane apicale [71].

Les médicaments cationiques ne s'accumulent pas dans les cellules tubulaires parce qu'ils sont rapidement transportés à l'extérieur de la cellule au niveau de la membrane apicale. Cependant les médicaments anioniques peuvent s'accumuler jusqu'à des concentrations toxiques parce qu'ils sont transportés dans la cellule au niveau de la membrane baso-latérale. Le probénécid inhibe l'excrétion de pénicilline par un transporteur anionique et a été utilisé autrefois pour augmenter les concentrations de pénicilline dans le plasma [71].

II.5.5 Diffusion passive

Les médicaments liposolubles diffusent à travers les membranes cellulaires et les cellules tubulaires. Au fur et à mesure que l'urine se concentre le long du néphron, la concentration urinaire en médicaments augmente et les médicaments liposolubles tendent à rétrodiffuser dans le sang [72].

Les médicaments hydrosolubles ne peuvent traverser les membranes cellulaires et restent ainsi dans l'urine, ils sont donc éliminés de façon plus efficace par les reins [72].

II.5.6 Effets du pH urinaire

Le pH de l'urine affecte la charge protonique des acides ou des bases organiques. La charge favorise la solubilité à l'eau et donc l'excrétion rénale [72].

II.5.6.1 Autres formes d'élimination du médicament

Certains produits pharmaceutiques sont émis par la salive, la sueur, le lait maternel ou même par l'expiration. Ils sont excrétés en grande partie en petites quantités. L'importance médicale de l'excrétion des médicaments dans le lait maternel réside uniquement dans les conséquences qu'elle peut avoir sur le nourrisson nourri au sein (voir Médicaments à éviter pendant l'allaitement). Les anesthésiques inhalés sont principalement éliminés par excrétion dans l'air expiré [70].

II.6 Médicaments neurologiques

II.6.1 Introduction

Les médicaments neurologiques sont des médicaments prescrits pour les affections et les troubles qui touchent le système nerveux, y compris le cerveau, la moelle épinière et les mécanismes nerveux. Les neurologues prescrivent ces médicaments pour différentes affections comme les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, les migraines, etc. En agissant sur les neuromédiateurs tels que la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline, ils modifient les processus biochimiques et physiologiques du cerveau [1] [2].

Il existe différentes catégories de médicaments neurologiques : anxiolytiques, antidépresseurs, stabilisants de l'humeur, neuroleptiques, antipsychotiques, antiépileptiques, antalgiques, etc. Selon la condition sous-jacente, ces traitements peuvent différer et demander une surveillance étroite en raison de leurs possibles effets indésirables [1] [2].

II.6.2 Historique des médicaments neurologiques

Les médicaments neurologiques ont une histoire qui remonte au 19^e siècle, lorsque le bromure de potassium a été découvert comme un anticonvulsivant et un sédatif pour l'épilepsie en 1857. L'un des premiers médicaments anticonvulsivants a été le phénobarbital, commercialisé par la société Bayer sous la marque Luminal en 1912. Le phénytoïne a été découvert par Merritt et Putnam en 1938 et est devenu le premier médicament pour prévenir les crises partielles et tonico-cloniques et les cas aigus d'épilepsie, un substitut aux bromures ou aux barbituriques. Au cours des années 1950, de nouveaux traitements de l'épilepsie ont été mis au point,

notamment la carbamazépine, le primidone, l'éthosuximide, l'acide valproïque et le sultiame. La carbamazépine a été développée à partir du médicament neuroleptique chlorpromazine, utilisé dans le traitement des schizophrènes. La pratique clinique de l'éthosuximide a commencé dans les premières années 1950 pour le traitement de l'absence de « petit mal » [3].

En 1967, l'acide valproïque est apparu comme un nouveau médicament prometteur contre l'épilepsie, synthétisé en 1881 par Beverly Burton aux États-Unis et utilisé comme solvant organique comme premier médicament. Pierre Eymard a rapporté les effets anticonvulsivants de l'acide valproïque, alors employé aux laboratoires Firma Berthier à Grenoble, en France [3].

Les médicaments neuroleptiques comme la chlorpromazine, l'halopéridol et la clozapine ont bouleversé le traitement des troubles psychiatriques comme la schizophrénie et le trouble bipolaire au 20e siècle. Certains de ces médicaments agissent en altérant certains mécanismes bio-chimiques et physiologiques du cerveau, notamment ceux impliquant des neuromédiateurs ou des neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline [3].

Ces dernières années, le développement de nouveaux médicaments neurologiques à cible neurotransmettrice ou réceptrice spécifique du cerveau a suscité un intérêt grandissant. Par exemple, on a développé des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine et la sertraline pour traiter la dépression et les troubles mentaux. L'aripiprazole et la quétiapine, des antipsychotiques atypiques, ont été créés pour traiter la schizophrénie et le trouble bipolaire, avec moins d'effets secondaires que les neuroleptiques classiques [3].

II.7 Classe de médicaments neurologiques

Les médicaments neurologiques représentent une variété de traitements recommandés pour les affections et les troubles du système nerveux. On peut les classer en différentes sous-catégories thérapeutiques comme les anti-épileptiques, les antidépresseurs, les antimigraineux, les antimyasthéniques, les antiparkinsoniens, les antivertigineux, les anxiolytiques, les antipsychotiques, les antivertigineux, les antihistaminiques, et d'autres médicaments neuronaux [4].

II.7.1 Les anti-épileptiques

II.7.1.1 Définition

Les anti-épileptiques sont utilisés pour traiter l'épilepsie et d'autres troubles convulsifs [4].

- **La pharmacocinétique**

Absorption: Les antiépileptiques sont généralement administrés par voie orale, mais il existe des formulations qui peuvent également être administrées par voie intraveineuse ou par d'autres voies. La manière dont le médicament est formulé, la présence de nourriture dans l'estomac et d'autres facteurs individuels peuvent influencer l'absorption [5].

- **Distribution:** Les antiépileptiques sont distribués dans l'ensemble du corps, y compris dans le système nerveux central (SNC), où ils travaillent. Certains antiépileptiques passent plus facilement par la barrière hémato-encéphalique que d'autres, ce qui peut avoir un impact sur leur efficacité [5].

- **Métabolisme:** Les antiépileptiques ont un métabolisme principalement hépatique, mais certains médicaments peuvent également être métabolisés dans d'autres tissus. Les cytochromes P450 sont fréquemment impliqués dans ce processus, en particulier les enzymes hépatiques. La vitesse à laquelle un médicament est métabolisé peut être influencée par les variations génétiques présentes dans ces enzymes, ce qui a un impact sur son efficacité et sa sécurité [5].

- **Élimination:** Les reins excrètent principalement les antiépileptiques et leurs métabolites sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Ainsi, la capacité rénale à filtrer le médicament peut avoir un impact sur sa clairance et donc son dosage optimal [5].

II.7.1.2 Modes d'action

Agissent par différents mécanismes, pour tenter d'empêcher la récurrence de crise [6].

- En stabilisant la membrane des neurones en régulant l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques, notamment ceux perméables au sodium empêchant ainsi la propagation excessive de décharges neuronales [6].
- En bloquant la stimulation excessive de récepteurs, qui excitent les neurones (comme les récepteurs au glutamate) [6].
- En activant les récepteurs, qui inhibent les neurones (comme les récepteurs au GABA) [6].
- En modulant la libération de vésicules synaptiques [6].

Le neurologue sélectionne ces traitements en fonction de la nature des crises (en effet, certains médicaments peuvent être inefficaces lors des absences et des myoclonies), ainsi que du contexte du patient (il existe des effets secondaires spécifiques à chaque traitement, ainsi que de l'âge du patient, de son sexe et des maladies associées) [6].

Les médicaments antiépileptiques ne sont pas efficaces chez 30 % des patients. Il faut donc poursuivre la découverte de nouveaux mécanismes anti-crisés et donc de nouveaux médicaments [6].

II.7.2 Les antidépresseurs

II.7.2.1 Définition

Les antidépresseurs sont prescrits pour la dépression, l'anxiété, et d'autres troubles de l'humeur [4].

II.7.2.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des antidépresseurs varie selon le médicament spécifique, mais voici un aperçu général des principaux aspects [7].

- **Absorption** : La plupart des antidépresseurs sont administrés par voie orale. L'absorption peut être influencée par divers facteurs, tels que la formulation du médicament, la présence de nourriture dans l'estomac et d'autres médicaments pris simultanément [7].

- **Distribution** : Les antidépresseurs sont distribués dans tout le corps, y compris dans le système nerveux central où ils exercent leur effet thérapeutique. La capacité d'un antidépresseur à traverser la barrière hémato-encéphalique peut affecter son efficacité [7].
- **Métabolisme** : Les antidépresseurs sont principalement métabolisés dans le foie, même si certains possèdent également une métabolisation dans d'autres tissus. Les cytochromes P450 sont fréquemment impliqués dans ce processus, en particulier les enzymes hépatiques. La vitesse de métabolisation d'un antidépresseur peut être influencée par les variations génétiques présentes dans ces enzymes, ce qui peut avoir un effet sur son efficacité et sa tolérance [7].
- **Élimination** : La majorité des antidépresseurs et de leurs métabolites sont excrétés par les reins, mais certains peuvent également être excrétés par d'autres voies comme la bile. La capacité rénale à filtrer le médicament peut avoir un impact sur sa clairance et donc son dosage optimal. [7].

Interaction médicamenteuse : L'interaction entre les antidépresseurs et d'autres médicaments peut avoir un impact sur leur pharmacocinétique. Par exemple, il est possible que certains antidépresseurs inhibent ou induisent les enzymes hépatiques qui régulent le métabolisme d'autres médicaments, ce qui peut conduire à des interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses [7].

II.7.2.3 Modes d'action

Le rôle central des antidépresseurs est associé aux changements qu'ils entraînent dans les systèmes noradrénergique et sérotoninergique [8].

La majorité des antidépresseurs (y compris l'électro-convulsivothérapie) provoquent une désensibilisation du récepteur noradrénergique, qui se traduit par une réduction de la production d'AMP cyclique après stimulation du récepteur β par la noradrénaline [8].

II.7.3 Les antimigraineux

II.7.3.1 Définition

Les antimigraineux sont utilisés pour traiter les migraines et les céphalées de tension [4].

II.7.3.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des antimigraineux désigne l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination par l'organisme de ces médicaments. Les processus par lesquels les médicaments interagissent avec le corps sont étudiés dans cette discipline, ce qui a un impact sur leur efficacité et leurs effets secondaires [9].

Les médicaments antimigraineux incluent des triptans, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des antagonistes des récepteurs du CGRP (calcitonin gene-related peptide) et d'autres traitements pour les migraines. La pharmacocinétique de chaque médicament est unique et peut fluctuer en fonction de différents facteurs tels que la méthode d'administration, la dose, l'âge du patient et d'autres médicaments pris en même temps [9].

Les triptans, par exemple, sont des médicaments couramment utilisés pour traiter les migraines aiguës. Ils agissent en stimulant les récepteurs de la sérotonine dans le cerveau, ce qui entraîne la constriction des vaisseaux sanguins et l'inhibition de la libération de substances impliquées dans la transmission de la douleur [9].

La plupart des triptans sont administrés par voie orale, bien que certaines formulations soient disponibles sous forme de spray nasal ou d'injections sous-cutanées. Leur absorption varie en fonction de la voie d'administration, avec des différences dans le délai d'action et l'intensité de l'effet [9].

Les antagonistes des récepteurs du CGRP sont une classe plus récente de médicaments utilisés pour prévenir les migraines. Ils bloquent l'action du CGRP, une substance impliquée dans la transmission de la douleur et l'inflammation [9].

Ces médicaments peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et leur pharmacocinétique peut être influencée par des facteurs tels que le poids du patient et la fonction rénale [9].

En résumé, la pharmacocinétique des antimigraineux est un domaine complexe qui nécessite une compréhension approfondie des interactions entre les médicaments et l'organisme pour assurer une utilisation sûre et efficace dans le traitement des migraines [9].

II.7.3.3 Modes d'action

Les médicaments antimigraineux agissent de différentes manières pour soulager les symptômes et prévenir les crises de migraine [10].

- **Vasoconstriction des vaisseaux sanguins** : Certains médicaments, tels que les triptans, agissent en perturbant la circulation sanguine dans le cerveau, ce qui diminue l'inflammation et la douleur liées à la migraine [10].

Les triptans ont également la capacité de bloquer les récepteurs de la sérotonine dans le cerveau, ce qui permet de bloquer la transmission des signaux de douleur liés à la migraine [10].

- **Inhibition de la libération de peptides inflammatoires** : Certains médicaments antimigraineux agissent en bloquant la libération de peptides inflammatoires, tels que la substance P, qui jouent un rôle dans la douleur et l'inflammation [10].

- **Inhibition de la libération de neurotransmetteurs** : Certains médicaments, comme les antiépileptiques et les bêta-bloquants, agissent en modifiant la libération de certains neurotransmetteurs dans le cerveau, ce qui peut aider à prévenir les crises de migraine [10].

- **Réduction de l'activité neuronale** : Certains médicaments agissent en réduisant l'activité neuronale dans le cerveau, ce qui peut aider à prévenir les crises de migraine en diminuant la sensibilité aux stimuli déclencheurs [10].

Chaque classe de médicaments antimigraineux peut avoir un mécanisme d'action légèrement différent, mais ils visent tous à soulager les symptômes de la migraine et à prévenir les crises futures [10].

II.7.4 Les anti myasthéniques

II.7.4.1 Définition

Les antimyasthéniques sont utilisés pour traiter la myasthénie grave, une maladie neuromusculaire [4].

II.7.4.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des antimyasthéniques, notamment des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme la pyridostigmine et la néostigmine, implique plusieurs aspects clés [11].

- **Absorption** : Dans la plupart des cas, ces médicaments sont administrés par voie orale, mais ils peuvent aussi être administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire. Une fois ingérés par voie orale, ils sont absorbés par le système digestif et pénètrent rapidement dans le sang [11].
- **Distribution** : Après leur entrée dans le sang, les antimuscléculaires sont répartis dans tout le corps. Leur passage par la barrière hémato-encéphalique permet leur entrée dans le système nerveux central, où ils influencent la transmission neuromusculaire [11].
- **Métabolisme**: Les médicaments antimuscléculaires, notamment les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, sont principalement métabolisés par le foie. Le fonctionnement du métabolisme peut varier d'une personne à l'autre en raison de facteurs génétiques et de la santé du foie [11].
- **Élimination** : Les métabolites des antimuscléculaires, ainsi que certains de ces médicaments sous leur forme active, sont excrétés principalement par les reins sous forme de produits métaboliques [11].

La clairance rénale peut être un facteur important dans la dose et la fréquence d'administration de ces médicaments, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale [11].

La pharmacocinétique des antimuscléculaires peut être influencée par divers facteurs, notamment l'âge du patient, son poids corporel, son état de santé général et la présence d'autres médicaments qui peuvent interférer avec leur métabolisme ou leur élimination [11].

II.7.4.3 Modes d'action

- **Inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE)** : La pyridostigmine est un médicament qui inhibe l'enzyme acétylcholinestérase, qui détruit l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel à la transmission neuromusculaire. Ces médicaments, en inhibant l'AChE, augmentent la quantité d'acétylcholine présente dans la jonction neuromusculaire, ce qui améliore la transmission des impulsions nerveuses aux muscles

et diminue la faiblesse musculaire [12].

- **Modulation du système immunitaire** : Des corticostéroïdes (prednisone) et des immunosuppresseurs (azathioprine ou méthotrexate) modulent la réponse immunitaire afin de diminuer l'activité auto-immune dirigée contre les récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire [12].
- **Blocage des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine** : Les antagonistes des récepteurs de l'acétylcholine, tels que la bétaganine, peuvent être employés afin de bloquer les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présents à la surface des cellules musculaires. Il est possible de diminuer la réponse auto-immune dirigée contre ces récepteurs et de diminuer la fatigue musculaire [12].
- **Plasmaphérèse et immunoglobulines intraveineuses (IVIg)** : Ces traitements visent à éliminer les anticorps auto-immuns circulants responsables de la faiblesse musculaire en les filtrant du sang (plasmaphérèse) ou en les neutralisant par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses [12].

Les différents médicaments antimyasthéniques peuvent avoir un mécanisme d'action légèrement différent, mais tous ont pour objectif de diminuer la fatigue musculaire et d'améliorer la fonction neuromusculaire chez les patients souffrant de myasthénie [12].

II.7.5 Les antiparkinsoniens

II.7.5.1 Définition

Les antiparkinsoniens sont utilisés pour traiter la maladie de Parkinson et d'autres troubles du mouvement [4].

II.7.5.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des médicaments antiparkinsoniens diffère également selon le médicament utilisé. Les antiparkinsoniens sont des produits pharmacologiques destinés à soigner les symptômes de la maladie de Parkinson, une maladie neurodégénérative qui se manifeste par des tremblements, une raideur musculaire, des mouvements lents et des troubles d'équilibre. Parmi ces médicaments, voici quelques exemples et quelques aspects de leur pharmacocinétique [13].

- **Lévodopa** : C'est l'un des principaux médicaments utilisés pour traiter la

maladie de Parkinson. La lévodopa est convertie en dopamine dans le cerveau, compensant ainsi la diminution de la dopamine observée dans la maladie de Parkinson. Elle est généralement administrée en association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase tel que la carbidopa ou la benserazide pour prévenir sa conversion périphérique en dopamine. La pharmacocinétique de la lévodopa peut être influencée par les aliments, en particulier les protéines, et elle peut subir un phénomène de "fluctuations motrices" avec l'apparition de périodes de "gel" ou d'immobilité [13].

- **Agonistes dopaminergiques** : Des médicaments tels que la pramipexole, la ropinirole et la rotigotine agissent en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques dans le cerveau. Leur pharmacocinétique peut varier en fonction de la voie d'administration (par exemple, orale, transdermique), et ils peuvent également présenter des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements et des troubles du sommeil [13].

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (MAO-B)** : Des médicaments tels que le sélégiline et la rasagiline agissent en inhibant l'enzyme MAO-B, qui dégrade la dopamine dans le cerveau. Leur pharmacocinétique peut être influencée par d'autres médicaments et certains aliments contenant de la tyramine en raison du risque d'hypertension artérielle [13].

- **Antagonistes des récepteurs de la dopamine** : Des médicaments comme l'amantadine peuvent être utilisés pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, bien que leur mécanisme d'action ne soit pas entièrement compris. La pharmacocinétique de l'amantadine peut être affectée par la fonction rénale et elle peut entraîner des effets indésirables tels que des hallucinations et une agitation [13].

II.7.5.3 Modes d'action

Les antiparkinsoniens sont des médicaments qui agissent en stimulant les systèmes de neurotransmission du cerveau, notamment ceux qui régulent la dopamine, un

neurotransmetteur clé dans le guidage des mouvements. Voici quelques types d'actions fréquents [14].

- **Augmentation de la dopamine** : Certains médicaments, comme la lévodopa (ou L-DOPA), sont convertis en dopamine dans le cerveau. La dopamine supplémentaire compense la diminution de la dopamine dans le cerveau des patients parkinsoniens, améliorant ainsi les symptômes moteurs [14].

- **Agonistes des récepteurs de la dopamine** : Ces médicaments activent directement les récepteurs de la dopamine dans le cerveau, imitant ainsi l'action de la dopamine naturelle et améliorant les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson [14].

- **Inhibiteurs de la dégradation de la dopamine** : Certains médicaments, tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), agissent en bloquant les enzymes responsables de la dégradation de la dopamine, ce qui augmente la disponibilité de la dopamine dans le cerveau et améliore les symptômes parkinsoniens [14].

- **Stimulation des récepteurs glutamatergiques** : Des médicaments comme l'amantadine peuvent moduler l'activité des récepteurs glutamatergiques dans le cerveau, ce qui peut avoir un effet bénéfique sur les symptômes de la maladie de Parkinson [14].

Différents aspects de la pathophysiologie de la maladie de Parkinson peuvent être ciblés par chaque médicament antiparkinsonien, mais tous ont pour objectif d'améliorer les symptômes moteurs et non moteurs liés à cette maladie neurodégénérative [14].

II.7.6 Les antivertigineux

II.7.6.1 Définition

Les antivertigineux sont utilisés pour traiter les vertiges et les troubles de l'équilibre [4].

II.7.6.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des médicaments antivertigineux peut différer selon le médicament en question et ses caractéristiques chimiques. Toutefois, je suis en mesure de vous donner une vision globale de la pharmacocinétique de certains antivertigineux couramment employés, comme les antivertigineux de la catégorie des antihistaminiques, des benzodiazépines et des épiléptiques [15].

- **Antihistaminiques** : La méclizine et la cyclizine sont des antihistaminiques qui bloquent les récepteurs histaminiques du cerveau, ce qui rend la stimulation du centre de l'équilibre plus faible. Ils se absorbent habituellement rapidement après administration orale et leur demi-vie varie, mais elle est généralement courte, allant de quelques heures à une journée. Ils sont métabolisés par le foie et sont principalement excrétés par les reins [15].

- **Benzodiazépines** : Les vertiges aigus peuvent être traités par des benzodiazépines telles que le diazépam et le lorazépam. Dans le système nerveux central, ils agissent en stimulant l'activité du neurotransmetteur GABA, ce qui entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale. Une fois administrés par voie orale, ils sont bien absorbés et ont une demi-vie longue, c'est-à-dire qu'ils restent actifs dans le corps pendant plusieurs heures à plusieurs jours. Ils sont également métabolisés par le foie et sont principalement excrétés par les reins [15].

- **Antiépileptiques** : Il est possible d'utiliser des antiépileptiques tels que la gabapentine et la carbamazépine pour traiter les vertiges liés à certaines affections, telles que la névralgie du trijumeau. Ils agissent de manière différente, mais ils agissent habituellement en régulant l'activité des canaux ioniques ou des neurotransmetteurs dans le cerveau. Ils peuvent avoir une pharmacocinétique différente selon le médicament, mais ils sont généralement métabolisés par le foie et excrétés par les reins, avec des demi-vies variables allant de quelques heures à plusieurs jours [15].

II.7.6.3 Mécanismes d'action

Courants pour ces médicaments :

- **Antagonistes des récepteurs histaminergiques H1** : La méclizine et la cinnarizine sont des antivertigineux qui bloquent les récepteurs histaminergiques de type 1 (H1), ce qui diminue l'activité des voies vestibulaires et des sensations de vertige [16].
- **Antagonistes des récepteurs muscariniques** : Des médicaments tels que la scopolamine agissent en bloquant les récepteurs muscariniques, réduisant ainsi la stimulation du système vestibulaire et atténuant les vertiges [16].
- **Inhibiteurs calciques** : La flunarizine, par exemple, est un antivertigineux qui bloque les canaux calciques des cellules vestibulaires, ce qui altère la transmission des signaux vestibulaires et réduit les sensations de vertige [16].
- **Modulateurs de la neurotransmission** : Certaines thérapies ont pour effet de modifier la neurotransmission au niveau des synapses vestibulaires, ce qui peut diminuer les signaux erronés transmis au cerveau et diminuer les vertiges [16].
- **Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1** : Il est possible d'utiliser des médicaments tels que la phényléphrine pour atténuer les vertiges en agissant comme des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1, ce qui réduit la constriction des vaisseaux sanguins dans l'oreille interne et diminue la pression [16].

Le mécanisme d'action de chaque médicament antivertigineux peut être légèrement différent, mais ils ont tous pour objectif de diminuer les sensations de vertige et d'améliorer l'équilibre chez les personnes atteintes de vertiges [16].

II.7.7 Les anxiolytiques

II.7.7.1 Définition

Les anxiolytiques sont utilisés pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil [4].

II.7.7.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des anxiolytiques peut varier en fonction du médicament spécifique utilisé, Voici quelques exemples de ces médicaments et quelques éléments de leur pharmacocinétique [17] [18].

- **Benzodiazépines :**

Les benzodiazépines, telles que le diazépam, le lorazépam et l'alprazolam, sont parmi les anxiolytiques les plus couramment prescrits. Ils agissent en renforçant l'effet du neurotransmetteur GABA dans le système nerveux central, ce qui entraîne un effet anxiolytique, sédatif et relaxant musculaire [17] [18].

La plupart des benzodiazépines sont bien absorbées après administration orale, avec des pics de concentration plasmatique atteints dans les heures suivant l'administration. Elles sont métabolisées dans le foie par des enzymes du cytochrome P450 et éliminées principalement par voie rénale sous forme de métabolites inactifs. Leur demi-vie d'élimination varie en fonction du médicament spécifique, mais elle est généralement comprise entre quelques heures et plusieurs jours [17] [18].

- **Antidépresseurs :**

Certains antidépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), sont également utilisés comme anxiolytiques. Ils agissent en augmentant les niveaux de neurotransmetteurs comme la sérotonine et la noradrénaline dans le cerveau [17][18].

Ces médicaments sont généralement bien absorbés après administration orale et subissent un métabolisme hépatique avant d'être éliminés principalement par voie rénale. Leur demi-vie d'élimination varie en fonction du médicament spécifique [17] [18].

- **Autres agents anxiolytiques :**

D'autres agents anxiolytiques comprennent des médicaments tels que le buspirone, qui agit en tant qu'agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, et les agents antihistaminiques de première génération tels que l'hydroxyzine, qui ont des propriétés anxiolytiques et sédatifs [17] [18].

Ces médicaments peuvent avoir des profils pharmacocinétiques différents, mais ils sont généralement bien absorbés après administration orale et subissent un métabolisme hépatique avant d'être éliminés par voie rénale [17] [18].

II.7.7.3 Mode d'action

- **Augmentation de l'activité du GABA** : L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur qui joue un rôle dans la régulation de l'anxiété dans le cerveau. Les benzodiazépines (diazépam, lorazépam) et les médicaments apparentés (zolpidem) sont des anxiolytiques qui agissent en augmentant l'activité du GABA, ce qui a un effet calmant et diminue l'anxiété [19].

- **Modulation des récepteurs sérotoninergiques** : Certains anxiolytiques, comme les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), agissent en augmentant les niveaux de sérotonine dans le cerveau, ce qui peut aider à réguler l'humeur et à réduire l'anxiété [19].

- **Modulation des récepteurs adrénérgiques** : Certains anxiolytiques agissent en modulant l'activité des récepteurs adrénérgiques dans le cerveau, ce qui peut réduire la réactivité au stress et atténuer les symptômes anxieux [19].

- **Inhibition de la libération de neurotransmetteurs excitatoires** : Certains anxiolytiques, comme le buspirone, agissent en inhibant la libération de neurotransmetteurs excitatoires dans le cerveau, ce qui peut réduire l'activité neuronale et atténuer l'anxiété [19].

- **Modulation des systèmes de régulation du stress** : Certains anxiolytiques agissent en modulant les systèmes de régulation du stress dans le cerveau, tels que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ce qui peut réduire la réponse au stress et atténuer les symptômes anxieux [19].

Le mécanisme d'action de chaque classe d'anxiolytiques peut varier légèrement, mais tous ont pour objectif de diminuer l'anxiété et d'améliorer le bien-être émotionnel des patients [19].

II.7.8 Les antihistaminiques

II.7.8.1 Définition

Les antihistaminiques sont utilisés pour traiter les allergies et les symptômes de l'allergie

[4].

II.7.8.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique des antihistaminiques, notamment des antihistaminiques de première génération et de deuxième génération [20] [21].

II.7.8.2.1 Antihistaminiques de première génération

Ces médicaments sont bien absorbés après administration par voie orale, mais leur absorption peut être retardée en raison de leur effet sédatif, ce qui peut entraîner une biodisponibilité variable [20].

Ils traversent la barrière hémato-encéphalique, ce qui entraîne souvent des effets sédatifs en raison de leur activité sur les récepteurs histaminiques du système nerveux central [20].

Leur métabolisme se produit principalement dans le foie, impliquant notamment le cytochrome P450[20].

Certains antihistaminiques de première génération ont également des propriétés inhibitrices de cette voie métabolique, Ils sont principalement éliminés sous forme de métabolites inactifs par voie urinaire [20] .

II.7.8.2.2 Antihistaminiques de deuxième génération

Les antihistaminiques de première génération ont une biodisponibilité élevée après administration orale et sont moins susceptibles de sédation que ces médicaments, car ils pénètrent moins facilement dans le système nerveux central en raison de leur lipophilie plus faible [21].

Les antihistaminiques de première génération sont également métabolisés par le foie, mais leur interaction avec les enzymes du cytochrome P450 est moins marquée [21].

La plupart des antihistaminiques de deuxième génération sont éliminés principalement sous forme inchangée dans l'urine [21].

II.7.8.3 Mode d'action

Courants pour ces médicaments [22]

- **Antagonisme des récepteurs H1 de l'histamine** : Les antihistaminiques agissent

principalement en bloquant les récepteurs H1 de l'histamine dans le corps. En bloquant ces récepteurs, les antihistaminiques empêchent l'histamine de se lier à ces récepteurs et d'induire une réponse allergique ou inflammatoire. Cela réduit les symptômes tels que les éternuements, le nez qui coule, les démangeaisons et les éruptions cutanées[22].

- **Effets sur le système nerveux central (SNC)** : Certains antihistaminiques ont également des effets sur le système nerveux central (SNC) en raison de leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Ces antihistaminiques peuvent provoquer une sédation et sont parfois utilisés comme somnifères ou pour traiter les symptômes de l'insomnie[22].

- **Inhibition de la libération d'histamine** : Certains antihistaminiques agissent en inhibant la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles, ce qui réduit la quantité d'histamine disponible pour se lier aux récepteurs et déclencher une réponse allergique [22].

- **Effets antiémétiques** : Certains antihistaminiques, en particulier ceux de première génération comme la diménhydrinate, peuvent avoir des effets antiémétiques en agissant sur les centres de contrôle du vomissement dans le cerveau [22].

Chaque classe d'antihistaminiques peut avoir un mécanisme d'action légèrement différent, mais ils visent tous à bloquer les effets de l'histamine dans le corps[22].

II.7.9 Les antipsychotiques

II.7.9.1 Définition

Pour le Petit Dictionnaire Larousse, « c'est un médicament psychotrope utilisé dans le traitement des psychoses » [23].

Comme tout médicament, en dehors de leur formule chimique, les neuroleptiques se définissent d'abord par leurs effets thérapeutiques, leurs effets indésirables, les indications et les contre-indications qu'ils présentent [23].

Dans une maladie telle que la schizophrénie, le neuroleptique est indispensable mais insuffisant lorsqu'il est utilisé seul : indispensable car il possède des propriétés thérapeutiques remarquables ; insuffisant car cette prescription ne peut s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge globale (soutien psychothérapeutique, réinsertion sociale, hospitalisation) [23].

II.7.9.2 Classification des neuroleptiques

La classification des neuroleptiques est une tâche difficile car ils ne sont pas constitués d'un ensemble de molécules homogènes. En outre, une molécule peut avoir différents effets et ces effets diffèrent en fonction de la dose. Toutefois, on peut les classer en fonction de plusieurs critères : soit en fonction de leurs effets cliniques, soit en fonction de leur composition chimique. Cependant, le second critère est considéré comme le plus pertinent car les effets cliniques des neuroleptiques sont liés à leur structure chimique et à leur profil d'action sur les différents récepteurs, même si la structure chimique ne permet pas de prédire avec précision les effets thérapeutiques d'un médicament [24].

II.7.9.2.1 Classification selon les effets cliniques

- Les sédatifs (type Lévomépromazine ou Chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- Les moyens (type Thioridazine, Propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- Les polyvalents (type Halopéridol, Pipotiazine, Fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires
- Les désinhibiteurs (type Sulpiride, Prochlorpérazine ou Témentil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques

La classification de Petit et Colonna, fondée sur les travaux précliniques de Puech concernant les interactions entre l'apomorphine et les neuroleptiques, introduit le paramètre posologique et a ainsi distingué des neuroleptiques monopolaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (exemple Cyamémazine), et des neuroleptiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses [24].

II.7.9.2.2 Classification selon la structure chimique

- **Les neuroleptiques de première génération**
Il s'agit des premiers neuroleptiques qui ont été mis au point à partir des années 1950. Le premier neuroleptique a été la Chlorpromazine commercialisée sous le nom de

Largactil® par le laboratoire Rhône-Poulenc. La Chlorpromazine qui à l'origine avait été synthétisée dans le but d'induire un état de détachement psychologique s'est avérée efficace sur les patients schizophrènes. Au cours des années suivantes, de nombreuses molécules dérivées de la famille des phénothiazines ont été créées. Les neuroleptiques agissent sur les neurones et plus spécifiquement sur les neurotransmetteurs qui permettent la transmission du signal nerveux et ainsi la communication inter-neuronale. Le neurotransmetteur le plus visé par les premiers neuroleptiques mis au point est la dopamine entraînant une diminution de l'intensité des émotions permettant ainsi de réduire les symptômes psychotiques en luttant contre la désorganisation des pensées. En effet, il s'est avéré que les neuroleptiques classiques entraînent un blocage de la dopamine et notamment les récepteurs D2. Si le blocage des récepteurs D2 de la dopamine permet de supprimer les symptômes hallucinatoires, il est également à l'origine de troubles moteurs généraux invalidants que l'on regroupe sous le terme de « syndrome extrapyramidal » caractérisé par des tremblements et des mouvements désordonnés involontaires touchant aussi bien les membres supérieurs et inférieurs que la tête, le cou et la mâchoire. Ce syndrome dit également « parkinsonien » est provoqué en outre par l'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques. Ces mouvements intempestifs, notamment de la mandibule, provoquent des pathologies or-faciales telles que le bruxisme et des dysphagies altérant significativement la qualité de vie du patient [24].

- **Les neuroleptiques de seconde génération**

Communément appelés neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, ces derniers afin de diminuer les effets secondaires des molécules de première génération. Ils auraient des effets secondaires bien moins importants même si la littérature scientifique semble ne pas poser de consensus. Cette nouvelle génération de médicaments est réputée être plus spécifique et plus efficace notamment sur les schizophrénies résistantes. Les neuroleptiques de seconde génération agissent tout comme les neuroleptiques de première génération sur le système dopaminergique mais également sur le système sérotoninergique. Contrairement à leurs prédécesseurs dont l'action antagoniste dopaminergique s'effectue sur l'ensemble des récepteurs de la dopamine du cerveau, ces molécules vont agir à différents niveaux et cibler des groupes de neurones permettant ainsi de contrôler de manière plus spécifique les effets. Leur profil de liaison privilégie

d'autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT de la sérotonine, les récepteurs H1 de l'histamine, les récepteurs noradrénergiques et les récepteurs à l'acétylcholine. Même si nous connaissons à l'heure actuelle les différentes cibles de ces molécules, le mécanisme d'action neurobiologique exact reste obscur car le blocage de ces récepteurs engendre des mécanismes de régulation et des cascades de réactions complexes [24].

II.7.9.3 Pharmacocinétique

- **L'absorption**

C'est le moment où le produit administré passe de son site d'administration à la circulation générale. La biodisponibilité est une caractéristique qui permet de mesurer la quantité de substance qui va s'introduire dans l'organisme. La phase est principalement influencée par le mode d'administration et la forme galénique du médicament. La plupart des neuroleptiques peuvent être administrés par voie orale. Certains seulement peuvent être administrés par voie intramusculaire, tels que l'Haldol, pour prolonger l'effet, améliorer l'observance et prévenir les rechutes[25].

- **La distribution**

C'est la manière dont la substance active se répand dans tous les tissus et organes. Le médicament absorbé se présente sous deux formes dans le plasma : soit une forme inactive associée aux protéines (albumine, lipoprotéines, gammaglobulines), soit une forme active libre et diffusible capable d'agir thérapeutiquement.[25].

- **La métabolisation**

Après avoir agi, le neuroleptique va se détériorer avant d'être supprimé. Effectivement, étant des molécules liposolubles, les neuroleptiques ne peuvent pas être excrétés par voie urinaire à l'état naturel sans avoir été préalablement transformés par biotransformation. La plupart des neuroleptiques passent par le cytochrome P450 au niveau hépatique, mais il est important de souligner qu'ils ont déjà subi une dégradation partielle dans l'intestin avant de rejoindre la circulation générale [25].

- **L'élimination**

Après avoir subi les biotransformations nécessaires pour les rendre hydrosolubles,

les neuroleptiques sont principalement éliminés d'une part, par voie hépatique et d'autre part, par voie rénale par filtration du plasma à travers les capillaires glomérulaires par sécrétion et réabsorption tubulaire [25].

II.7.9.4 Mode d'action

Courants pour ces médicaments :

- **Blocage des récepteurs de la dopamine** : Les antipsychotiques classiques, également connus sous le nom de neuroleptiques typiques, agissent en bloquant les récepteurs de la dopamine dans le cerveau, en particulier les récepteurs de type D2. Cela réduit l'activité dopaminergique dans certaines régions du cerveau, ce qui peut aider à atténuer les symptômes psychotiques[26].
- **Blocage des récepteurs de la sérotonine** : Certains antipsychotiques atypiques agissent en bloquant les récepteurs de la sérotonine (5-HT_{2A}) en plus des récepteurs de la dopamine. Ce mécanisme peut contribuer à une amélioration des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie[26].
- **Inhibition de la recapture de la dopamine et de la sérotonine** : Certains antipsychotiques, en particulier ceux de deuxième génération, agissent en inhibant la recapture de la dopamine et de la sérotonine dans le cerveau, augmentant ainsi les niveaux de ces neurotransmetteurs et modulant l'activité cérébrale[26].
- **Effets sur d'autres récepteurs** : Certains antipsychotiques peuvent également agir sur d'autres systèmes de neurotransmission, tels que les récepteurs alpha-adrénergiques et les récepteurs histaminergiques, ce qui peut contribuer à leurs effets thérapeutiques ou à leurs effets secondaires [26].
- **Modulation de la fonction glutamatergique** : Des recherches récentes suggèrent que certains antipsychotiques peuvent moduler la fonction du système glutamatergique dans le cerveau, ce qui peut également contribuer à leur efficacité dans le traitement des troubles psychotiques [26].

Chaque classe d'antipsychotiques peut avoir un mécanisme d'action légèrement différent, mais ils visent tous à réduire les symptômes psychotiques en modulant l'activité neurochimique dans le cerveau [26].

En somme, les médicaments neurologiques représentent un ensemble varié de traitements recommandés pour les affections et les troubles du système nerveux. On peut

les répartir en différentes sous-catégories thérapeutiques comme les anti-épileptiques, les antidépresseurs, les antimigraineux, les antimyasthéniques, les antiparkinsoniens, les antivertigineux, les anxiolytiques, les antipsychotiques, les antivertigineux, les antihistaminiques, et d'autres produits du système nerveux. On peut également classer les médicaments neurologiques en fonction de leur composition chimique et de leur mécanisme d'action [27].

II.7.10 Les intoxications médicamenteuses

II.7.10.1 Définition

La thérapie moderne côtoie souvent le risque toxique et certains médicaments ne sont actifs qu'au voisinage de la limite de tolérance. Les accidents sont donc fréquents. Ils peuvent provenir d'une confusion de drogue faite par le malade, le pharmacien, le médecin ou un aide médical. Le plus souvent les accidents sont dus à :

- L'absorption d'une dose exagérée décidée par le malade qui pense obtenir un meilleur résultat [55].
- Une erreur de dose, effectuée par le parent ou les personnes soignantes ;
- Une erreur d'indication commise par le médecin ;
- Une erreur de posologie commise soit par le médecin dans la rédaction d'une formule magistrale ou dans les indications de dose, soit par le pharmacien qui n'a pas rectifié l'erreur du praticien ou commis une faute de préparation. Il faut reconnaître que ces dernières éventualités sont exceptionnelles [55].

Le médicament peut être néfaste non point par l'imprégnation toxique, mais en agissant comme réactogène, chez un sujet sensibilisé [55].

La quantité requise pour provoquer une intoxication médicamenteuse dépend de la substance prise (certains médicaments sont plus toxiques que d'autres) et du poids de la personne, les jeunes enfants peuvent par exemple être intoxiqués en absorbant quelques comprimés seulement d'un produit dosé pour les adultes. De nombreux cas d'intoxication médicamenteuse sont rapportés chaque année et près du tiers d'entre eux touchent des enfants de moins de cinq ans [55].

L'intoxication médicamenteuse peut atteindre tous les systèmes du corps humain. Ceux qui sont le plus souvent attaqués sont le système nerveux central, le système

digestif et le système cardiovasculaire. Une même substance peut toucher plusieurs systèmes à la fois.[55].

L'intoxication médicamenteuse se manifeste par des troubles de l'organisme dus à une prise excessive ou non adaptée d'un type de médicaments ou d'une association de médicaments, de façon volontaire ou non. L'intoxication médicamenteuse impose une hospitalisation en urgence, la vie du patient étant en danger [55].

II.7.10.2 Interaction médicamenteuse

Les médicaments qui contiennent des substances qui interagissent entre elles peuvent provoquer une intoxication lorsqu'ils sont pris au même moment. Certains produits naturels peuvent également interagir avec des médicaments [56].

II.7.10.3 Les causes

Surdosage. La plupart des cas d'intoxication sont causés par l'absorption d'une surdose d'un même médicament ou de plusieurs médicaments contenant des substances similaires. Chez les jeunes enfants et les personnes souffrant de confusion, la prise excessive de médicaments est généralement accidentelle. Dans les autres cas, elle est souvent volontaire [56].

II.7.10.4 Relation dose-effet des médicaments

Les effets des traitements médicamenteux ne suivent pas la loi de « tout ou rien » car ils sont liés à la quantité administrée : si la dose est très faible, aucun effet ne sera observé ; si la dose est trop élevée, le malade pourra présenter des effets toxiques ; entre les deux se situe un intervalle de dose permettant d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité tout en minimisant le risque d'effets indésirables [57].

II.7.10.5 Les symptômes

Les symptômes de l'intoxication médicamenteuse varient selon le type de médicament absorbé. Voici les principaux symptômes observés dans les trois systèmes les plus souvent atteints [55].

- **Systeme nerveux central**

Atteinte de l'état de conscience, qui peut être diminué (sommolence, coma) ou augmenté (agitation);

Titubements, perte d'équilibre;

Difficultés à parler (voix pâteuse ou débit accéléré);

Confusion, hallucinations ;

Tremblements pouvant aller jusqu'aux convulsions [55].

- **Systeme digestif**

Nausées et vomissements;

Diarrhée (parfois sanglante), constipation;

Maux de ventre, brûlures d'estomac, ballonnements [55].

- **Systeme cardiovasculaire**

Diminution ou augmentation du rythme cardiaque (palpitations); • Baisse de la tension artérielle, qui peut provoquer une perte de conscience, particulièrement lors des changements de position teint pâle [55].

II.7.10.6 Diagnostics et traitements des intoxications

Le diagnostic permet de rechercher le risque vital et donc de déterminer la gravité de l'intoxication médicamenteuse : dose absorbée, dangerosité et type de médicaments mis en cause tels qu'analgésiques, antidépresseurs, barbituriques, neuroleptiques, benzodiazépines ou encore médicaments contre les troubles cardiaques. Il est important que l'entourage fournisse des indications précises sur les médicaments responsables de l'intoxication, le délai écoulé depuis l'ingestion [58].

L'intoxication médicamenteuse nécessite une prise en charge absolue et en urgence afin de préserver la vie du patient. Celui-ci est mis en PLS (position latérale de sécurité). Le médecin lui administre une perfusion intraveineuse, une aide respiratoire. Pour rechercher la substance ingérée, analyses d'urines et prise de sang sont indispensables. Lorsque l'intoxication par ingestion de médicaments est volontaire (tentative de suicide), le patient est ensuite dirigé vers un psychiatre [58][59].

Prévenir l'intoxication par les médicaments est possible. Il faut garder les médicaments hors de portée des enfants, éviter l'automédication, respecter

scrupuleusement la posologie prescrite par le médecin, ne pas laisser une personne intellectuellement déficiente prendre seule son traitement, orienter vers un psychothérapeute un proche à tendance suicidaire [58].

On étudiera ici les intoxications par des poisons exogènes à l'organisme. Les intoxications par des substances produites dans l'organisme, ou par médicaments, soit par des micro-organismes vivants, soit par l'organisme lui-même, font l'objet d'autres articles [60].

Si la toxine est parvenue jusqu'au sang, il ne reste souvent plus qu'à attendre qu'elle soit éliminée par l'organisme. Quelques substances peuvent cependant être dialysées, c'est-à-dire qu'on peut les retirer du sang en les filtrant. C'est le cas de l'aspirine par exemple [60].

II.7.11 Hépatite médicamenteuse

II.7.11.1 Définition

La majorité des médicaments sont métabolisés par le foie et peuvent donc l'endommager ou altérer son fonctionnement en cas de surdosage [61].

L'hépatite aiguë, aiguë, est une anomaly hépatique engendrée par des médicaments classiques, notamment par le paracétamol, les antibiotiques, les anti-inflammatoires et anti-douleurs, les psychotropes et les anti-épileptiques. Les autres produits en cause sont les plantes médicinales, végétaux et des compléments alimentaires. Les hépatites aiguës surviennent rarement de façon prévisible, mais le plus souvent survient imprévisible. Les facteurs favorisants sont loin d'être toujours identifiés, telles que la fragilité de la foie, l'interaction avec d'autres médicaments, la prise excessive d'alcool, prédispositions génétiques liés aux enzymes qui métabolisent les médicaments ou une susceptibilité immunitaire particulière [61].

II.7.12 La néphrotoxicité

II.7.12.1 Définition

Le terme de néphrotoxicité fait référence à certains médicaments pouvant endommager les reins [63].

Le rein est un organe vital, il sert à filtrer le sang pour en éliminer les déchets ainsi

que les médicaments par un phénomène qui s'appelle la filtration glomérulaire. La majorité des médicaments utilisés aujourd'hui sont éliminés du corps par le rein [63].

Certains médicaments peuvent dans certaines situations être toxiques pour le rein et peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë, c'est-à-dire brutale, ou chronique [63]

.



III

CHAPITRE

III

III.1 Paramètres de biochimie

III.1.1 Bilan glucidique

Le suivi du taux de sucre dans le sang permet d'évaluer l'équilibre de la glycémie, de détecter ou de surveiller le diabète [34].

- Glycémie à jeun : Le glucose dans le sang est mesuré après un jeûne d'au moins 8 heures. Il est fréquemment employé afin de diagnostiquer le diabète et de surveiller la glycémie chez les individus atteints de diabète [35].
- Glycémie postprandiale : Le taux de glucose dans le sang est mesuré par ce test 1 à 2 heures après un repas. Il offre la possibilité d'évaluer la réaction de la glycémie à l'alimentation et peut être utile pour repérer les variations de la glycémie après-repas [35].
- Glycémie aléatoire : Il s'agit de la surveillance de la glycémie à tout moment de la journée, indépendamment des repas précédents. Elle permet d'évaluer la glycémie à n'importe quel moment de la journée et ne nécessite pas de jeûne [35].
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) : Ce test évalue la proportion d'hémoglobine liée au glucose dans le sang. Il donne une estimation de la moyenne des taux de glucose dans le sang au cours des 2 à 3 derniers mois. Il est employé afin d'évaluer la régulation de la glycémie chez les individus souffrant de diabète [35].

III.1.2 Bilan hépatique

Le bilan hépatique est un examen sanguin fréquemment recommandé, destiné à évaluer les diverses fonctions du foie ou à détecter une lésion du foie. Il est recommandé lors d'une évaluation complète du sang, en cas d'une perte de poids inexplicée, d'alcoolisme, de maladies hépatiques, ainsi que dans la surveillance de nombreux traitements médicamenteux. Certains symptômes cliniques peuvent également justifier une telle évaluation, notamment un ictère ou des nausées et des vomissements fréquents [36].

III.1.3 La bilirubine totale

La bilirubine est un composé biliaire d'un jaune-rouge foncé [37].

Il s'agit de l'écoulement de l'hémoglobine dans la rate. Elle est libérée dans le plasma, sous une forme insoluble dans l'eau, et est transportée vers le foie où elle est liée à

l'albumine. Elle est absorbée dans le foie, associée au glycuronate qui la rend soluble, puis excrétée par les voies biliaires dans l'intestin [38].

- Aspartate aminotransférase (AST) : L'AST est une enzyme qui se trouve dans le foie. Il est possible que des niveaux élevés d'AST soient liés à des problèmes hépatiques, même si cette enzyme est également présente dans d'autres tissus [39].
- Alanine aminotransférase (ALT) : L'ALT est une enzyme qui se trouve principalement dans le foie. Il est possible que des taux élevés d'ALT soient liés à des problèmes hépatiques, notamment des problèmes causés par l'alcool ou des maladies comme l'hépatite [39].
- Phosphatase alcaline (ALP) : L'enzyme de la phosphatase alcaline se trouve dans divers tissus, notamment le foie et les os. Il est possible que des taux élevés d'ALP soient liés à des obstructions des voies biliaires ou à des troubles osseux [39].
- Albumine : L'albumine est une substance qui est synthétisée par le foie. Les faibles niveaux d'albumine peuvent témoigner d'un problème hépatique ou de troubles nutritionnels [39].
- Protéine totale : La quantité totale de protéines dans le sang, incluant l'albumine et d'autres protéines produites par le foie, est mesurée par ce test. Il peut servir à évaluer la fonction hépatique dans son ensemble [39].
- Bilirubine directe et indirecte : Ces examens évaluent les diverses formes de bilirubine présentes dans le sang. Les globules rouges en décomposition sont associés à la bilirubine indirecte, tandis que la bilirubine directe est un sous-produit de la dégradation de l'hémoglobine [39].

III.1.4 Bilan lipidique

Le bilan lipidique (ou détection d'une anomalie lipidique) implique de mesurer régulièrement les lipides

- Le cholestérol total
- Le « bon » cholestérol (cholestérol-HDL)
- Le « mauvais » cholestérol (cholestérol LDL) : athérogène
- Les triglycérides [40].

III.1.4.1 Le cholestérol total

Le cholestérol est une substance naturelle vitale de l'organisme humain. Il tire son nom du grec ancien «chole» (bile) et de «stereos» (solide). Le cholestérol appartient à la famille des stérols, une substance du groupe des lipides [41].

De manière générale, le terme de lipide fait référence à toute substance naturelle qui est difficilement ou non soluble dans l'eau. Fréquemment, le mot "graisse" est employé comme un synonyme de "lipide", tandis que les graisses sont un réservoir d'énergie - elles font partie des lipides appelés triglycérides (grasses neutres) [41].

Le cholestérol est donc une substance semblable aux graisses et faisant partie des zoostérols, car le cholestérol ne se trouve que dans l'organisme de l'être humain et de l'animal où il remplit une fonction vitale [41].

Le cholestérol pèse dans le corps humain environ 140 grammes. N'étant pas soluble, il est à 95 % intracellulaire [41].

III.1.4.2 LDL cholestérol

Le cholestérol est transporté du foie vers les cellules de l'organisme sous forme de LDL (LowDensityLipoprotein). Les LDL proviennent des VLDL (VeryLowDensityLipoprotein) et contiennent une grande quantité de cholestérol. Elles contiennent des protéines apo B et apo E dont les récepteurs sont partout présents dans l'organisme (récepteur à l'apo B) et dans les cellules hépatiques (récepteur à l'apo E). Les LDL excessifs s'oxydent dans les artères et peuvent se former en plaques d'athérome. Un taux élevé de LDL-cholestérol constitue un élément de risque pour les maladies cardiovasculaires [42].

III.1.4.3 HDL cholestérol

Le cholestérol en excès est renvoyé vers le foie sous forme de HDL (High Density Lipoprotein). Elles sont en mesure de prendre le cholestérol présent à la surface des cellules. Les HDL contiennent un taux élevé de cholestérol et d'apoprotéine A1. Un taux élevé de HDL-cholestérol joue un rôle protecteur dans la prévention du risque cardiovasculaire [42].

III.1.4.4 Les triglycérides

Les triglycérides ou plus exactement les triacylglycérols [43].

Les composants se composent d'une molécule de glycérol sur laquelle trois acides gras sont estérifiés. Leur densité énergétique (39 kJ/g) est bien supérieure à celle du glycogène [44].

Les lipides de réserve sont appelés TG. On les ingère par l'alimentation ou on les fabrique dans les hépatocytes [45].

Par hydrolyse ils donnent des acides gras non estérifiés (AGNE), qui sont utilisés par le muscle pour les efforts modérés. Le froid fait diminuer la triglycéridémie au profit des AGNE [46].

Un exercice intense peut entraîner une augmentation de la concentration sérique des TG [47].

Son analyse peut se réaliser à partir de 0,2 ml de sérum, de plasma EDTA ou de plasma hépariné [46].

III.1.5 Bilan rénal

La fonction rénale est évaluée par le bilan rénal, en particulier chez les personnes âgées et avant l'introduction ou le suivi de certains médicaments, notamment ceux qui entraînent une élimination rénale et/ou une toxicité pour la peau. Il offre également la possibilité d'évaluer l'efficacité de la dialyse. Il est nécessaire de prendre en considération la variabilité inter- et intra-individuelle des paramètres [48].

III.1.5.1 La créatinine

Le métabolisme endogène musculaire produit la créatinine, qui provient de l'utilisation cyclique de la phosphocréatine, une réserve d'énergie musculaire. Sa quantité est liée à la masse musculaire. L'exercice peut augmenter sa valeur de manière physiologique de trois fois [46].

La créatinine n'est pas réutilisée une fois formée, son excrétion se produit principalement via la filtration glomérulaire [46].

III.1.5.2 Acide urique

Un antioxydant hydrosoluble, l'acide urique, a la formule chimique $C_5 N_4 O_3 H_4$. L'acide urique produit quotidiennement chez l'homme est de 600 à 800 mg, tandis que la quantité d'acide urique présente dans l'organisme est de 1000 à 1200 mg [49].

L'urate est transporté, comme tous les anions organiques, par les systèmes de transport lumineux et basolatéraux traditionnels. Entre 20 et 25 % de l'acide urique est excrété dans l'intestin par les gaz digestifs [49].

III.1.5.3 La chimie des urines

La chimie urinaire est une étude méthodique qui permet de guider le diagnostic en identifiant des éléments anormaux dans l'urine.

Chez les personnes atteintes de diabète, il s'agit de l'élimination excessive des protéines par l'urine. Ce taux indique le début de la néphropathie diabétique, une affection rénale causée par le diabète. Selon une étude récente, il a été démontré que la protéinurie était liée à une augmentation du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de diabète [50].

III.2 Paramètres d'hémobiologie

III.2.1 Généralités

Le sang est un tissu constitué de cellules différentes qui s'appuient sur une matrice liquide principalement constituée de protéines. Les cellules sanguines sont initialement fabriquées dans la moelle osseuse. On distingue deux types de tissus cellulaires : le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde [51].

Les cellules sanguines du myéloïde sont constituées de trois lignées distinctes.

- La race érythroïde qui donne naissance aux globules rouges.
- Les granulocytes et les monocytes sont issus de la lignée myélo-monocytaire.
- L'origine des plaquettes réside dans la lignée plaquettaire (même si certains auteurs considèrent que les plaquettes ne sont pas des cellules)[51].

Les lymphoblastes sont des cellules précurseurs de la lignée lymphoïde, provenant du

tissu lymphoïde. Les lymphocytes, qui sont le quatrième et dernier élément cellulaire présent dans le sang périphérique circulant, seront produits par ces cellules [51].

III.2.1.1 Les érythrocytes (Globules Rouges ou Hématies)

Il s'agit de cellules nucléaires qui renferment un pigment (l'hémoglobine), qui facilite le transport d'oxygène à l'intérieur de l'organisme.

Beaucoup d'hormones ont par ailleurs un effet activateur sur la lignée érythroïde : les corticoïdes et l'ACTH, la thyroxine et la TSH, la prolactine, l'hormone de croissance. L'érythropoïèse n'est inhibée que par les oestrogènes [52].

III.2.1.2 Les leucocytes (Globules blancs)

Ils incluent les cellules granuleuses et les lymphocytes, qui participent respectivement à l'immunité cellulaire et humorale [52].

III.2.1.3 Les plaquettes

Sont issues de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes médullaires et sont indispensables à l'hémostase [52].

III.2.1.4 Le plasma sanguin

C'est le liquide dans lequel ces divers éléments cellulaires se trouvent. Il est principalement constitué d'eau à 90% et renferme des protéines, des ions, des enzymes, des minéraux, des oligo-éléments, des métabolites et des catabolites. De manière physiologique, le plasma présente une teinte jaune très pâle en raison de la présence de bilirubine générée par la dégradation de l'hémoglobine. Il devient ictérique (jaune soutenu) lors d'hémolyse, d'hépatopathie ou d'anorexie [52].

III.2.2 Hémogramme et examens complémentaires d'hématologie

III.2.2.1 Hémogramme ou numération forme sanguine (FNS)

Le premier examen biologique utilisé pour détecter, étudier et suivre la majorité des hémopathies est l'hémogramme. Il a de nombreuses indications qui vont au-delà du domaine des maladies hématologiques. Il est fabriqué à partir d'un prélèvement de sang par ponction veineuse et collecté dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA. L'examen de l'hémogramme est automatisé. L'objectif est de fournir des données quantitatives sur les cellules sanguines ainsi que des données qualitatives. Les données

mesurées et calculées concernant les hématies, les leucocytes et les plaquettes sont incluses dans cet ensemble [52].

III.2.3 Morphologie et physiologie des cellules sanguines

a- Morphologie et physiologie des leucocytes

Les Leucocytes (Globules Blancs)

Les cellules de défense de l'organisme sont les leucocytes ou globules blancs. Elles sont produites dans la moelle osseuse hématopoïétique avant, pour certains, de passer par une phase de maturation dans la moelle osseuse ou dans le thymus. Les monocytes, les lymphocytes et les granulocytes ou polynucléaires sont classés en trois catégories principales [52].

b- Les monocytes

Il s'agit des leucocytes circulants les plus volumineux et les moins nombreux. Ces cellules sont très peu longues dans le système sanguin (environ 24 heures). Par la suite, elles pénètrent dans les tissus où elles se divisent en macrophages. Elles font partie du système phagocytaire mononucléaire [52].

- Morphologie

Elles sont arrondies en microscopie optique, avec un diamètre de 15 à 20 μm . Le cytoplasme présente une teinte gris bleuté (ciel d'orage), colorée au May Grünwald Giemsa (MGG) et présente une apparence légèrement granuleuse. En microscopie optique, il est visible en périphérie des voiles cytoplasmiques. Le centre du noyau est en fer à cheval ou en E. Les vacuoles claires du cytoplasme peuvent également être de taille variable (vacuoles lysosomiales) [52].

- Rôles

Les monocytes sont les précurseurs des macrophages qui phagocytent les bactéries. Leurs lysosomes contiennent des enzymes protéolytiques bactéricides. Ils synthétisent différentes cytokines [52].

c- Les lymphocytes

Ce sont des cellules mononuclées, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Leur durée de vie est variable, certains lymphocytes mémoires peuvent avoir une durée de vie très longue [52].

- Morphologie

Il s'agit de cellules de petite taille, d'environ 7 μm de diamètre, avec un noyau qui occupe presque toute la cellule. Elles sont régulières et arrondies. Le noyau est de forme sphérique à ovoïde. Ils occupent la deuxième place en termes de quantité cellulaire dans le sang périphérique [52].

Tous les lymphocytes sont semblables sur le plan morphologique mais il existe plusieurs groupes de lymphocytes mis en évidence par des marqueurs antigéniques de membrane les lymphocytes B et les lymphocytes T, dont la maturation se fait au niveau du thymus, décrit également un troisième groupe apparenté aux lymphocytes T : Les cellules NK ou Natural Killer. De 8 à 12 % des lymphocytes B, 70 à 80 % des lymphocytes T et 5 à 15 % des cellules NK constituent la population lymphocytaire sanguine [52].

- Rôles

Ces cellules sont responsables des réponses spécifiques immunitaires. Les lymphocytes sont impliqués dans la mise en place de la réponse immunitaire face à un agent infectieux et dans des processus de lyse des cellules infectées ou tumorales (lymphocytes T), ainsi que dans la synthèse d'anticorps (plasmocytes issus de la différenciation de lymphocytes B) [52].

d- Les granulocytes

Les globules blancs, autrefois appelés polynucléaires (certains d'entre eux, les granulocytes neutrophiles, semblent avoir plusieurs noyaux), sont désignés comme « non spécifiques » car ils ne sont pas dirigés contre un seul antigène. Il y a plusieurs types de granulocytes : neutrophiles (les plus nombreux), basophiles et éosinophiles. Cette appellation est due à leur capacité à absorber des colorants neutres, basiques ou acides à base d'éosine (colorant MGG = May-Grünwald Giemsa) [51].

Leurs rôles sont également différents dans le corps :

- Les granulocytes neutrophiles sont des phagocytes, c'est-à-dire des cellules capables d'avaler et de digérer les antigènes comme les bactéries. Comme leur nom l'indique, ils possèdent des granules qui peuvent être exocytés (déversés hors de la cellule) afin de limiter l'inflammation à l'endroit de l'infection [51].
- Les granulocytes basophiles attirent les autres globules blancs en déversant l'histamine contenue dans leurs granules. La réaction inflammatoire est activée par cette histamine, qui joue également un rôle dans les réactions allergiques[51].
- Les granulocytes éosinophiles produisent des substances qui ont tendance à restreindre l'action de l'histamine des granulocytes basophiles. Ils ont pour fonction de combattre les parasites de l'organisme sans les phagocyter : ils s'y fixent et déversent leurs granules contenant des enzymes pour les détruire [51].

III.2.3.1 Morphologie et physiologie des hématies

Les hématies présentent une taille, un contour et une coloration uniformes sur un frottis sanguin. Elles ont des particularités variables selon les espèces. Les hématies sont ovales, rondes et peuvent varier de taille, mais elles sont toutes semblables au sein d'une même espèce [74].

La proportion des différentes catégories de lipides et de protéines au sein de la membrane plasmique de l'hématie va influencer très nettement sa déformabilité. Ainsi, une certaine proportion de cholestérol est présente dans la bicouche lipidique qui compose la membrane plasmique des hématies. Chaque changement dans ses proportions aura des conséquences sur les caractéristiques mécaniques de la membrane et diminuera la durée de vie de l'hématies [74].

Le rôle des hématies est de transporter l'hémoglobine qui permet l'oxygénation tissulaire. Chaque molécule d'hémoglobine est constituée de quatre hèmes associés chacun à une molécule de globine. L'hème est composé d'un noyau porphyrique, au centre duquel est placé un ion ferreux Fe^{+2} [74].

Il y a entre 250 et 400 millions de molécules d'hémoglobine dans chaque hématie. Quand les hématies vieillissent ou qu'elles présentent des anomalies, elles sont absorbées dans la rate par les cellules macrophagiques. Le fer et les globines contenus dans l'hème de l'hémoglobine sont récupérés et réutilisés par l'organisme pour la synthèse de nouvelles hématies. La biliverdine est dégradée dans le noyau porphyrique. Elle est

convertie en bilirubine. Elle s'échappe dans le sang. Elle est conjuguée lors de son passage par le foie, puis par le foie. Dans l'intestin, la bilirubine se transforme en urobilinogène et de la bilirubine conjuguée est toutefois réabsorbée, repasse dans la circulation générale, est filtrée par le rein et éliminée dans l'urine [74].

- Troubles et déséquilibres

L'anémie est souvent accompagnée d'une baisse du nombre des érythrocytes, d'un nombre anormalement bas de globules rouges. Il peut être causé par un dysfonctionnement de l'érythropoïèse ou par une dégradation des hématies circulantes. Différentes raisons expliquent ce trouble [74].

La diminution du flux sanguin La perte de globules rouges ou une baisse de la production de globules rouges et les troubles de l'alimentation [74].

- La perte de sang peut être causée par une hémorragie due à une blessure importante, à un parasitisme sévère (surtout les parasites qui ont une action hématophage)

- La destruction des globules rouges est plutôt rare, mais peut être causée par une maladie auto-immune, infectieuse comme l'anémie infectieuse équine ou parasitaire comme la babésiose [74].

Étant donné que le centre de chaque globule rouge renferme une molécule de fer, l'anémie est fréquemment due à un déficit en fer dans la nourriture [74].

- **Morphologie et physiologie de l'hémoglobine**

Morphologie

L'hémoglobine est constituée d'une hétéroprotéine, appelée globine et composée de quatre chaînes polypeptidiques (α_1 , α_2 , β_1 et β_2), et de quatre thèmes qui renferment chacun un atome de fer. Elle se trouve dans les hématies dont elle est le principal constituant, puisqu'elle représente 95% des protéines intracellulaires de l'hématie.

Par conséquent, elle est responsable de la teinte rouge du sang [74]

Une faible quantité d'hémoglobine se situe dans le plasma où elle est liée à une protéine appelée haptoglobine [74].

- Fonctions

Tout hème a la capacité de fixer une molécule d'O₂. Les molécules de CO₂ produites par les tissus peuvent également être fixées par l'hémoglobine, qui contribue dans une certaine mesure à l'équilibre acido-basique en captant des protons. La bilirubine se forme lors du catabolisme de l'hémoglobine [74].

- Déséquilibres et troubles

La baisse de l'hémoglobine est le symptôme d'une anémie [52].

Selon les fluctuations des indices érythrocytaires, cela déterminera les différentes formes d'anémie.[52]

La présence d'une valeur anormalement élevée indique une hémococoncentration, qui peut être causée par différents phénomènes tels que les déshydratations, ce qui entraîne des processus inflammatoires entraînant des hypovolémies [52].

III.2.3.2 Morphologie et physiologie de l'hématocrite

III.2.3.2.1 Définition

L'hématocrite correspond à la proportion entre le volume des hématies et le volume total du sang. Le calcul consiste à prélever du sang sur un anticoagulant (comme l'Éthyl Diamine Tétr Acétate ou l'EDTA), puis à le placer dans un tube capillaire et à le centrifuger. A l'issue de la centrifugation, on divise la longueur du tube occupée par les hématies par la longueur totale occupée par le sang. Ht(en %) équivaut au volume de GR / volume total de sang x 100 , Déséquilibre et troubles L'évaluation de l'hématocrite permet de détecter une anémie potentielle et d'évaluer la concentration sanguine dans les hémolymphe [74]

III.2.3.3 Les constantes érythrocytaires

Ces dernières précisent les caractéristiques des hématies et permettent de classer les anémies [74].

- V.G.M

Le volume moyen du globule, exprimé en femtolitre (fl). On le mesure grâce à l'automate. On parle de macrocytose lorsqu'il est élevé, de microcytose lorsqu'il est bas et de normocytose lorsqu'il est dans les valeurs normales [74].

- C.C.M.H

L'hémoglobininémie moyenne, exprimée en g/dl, est calculée en divisant l'hémoglobininémie par l'hématocrite ($CCMH = Hb/Ht$). Il s'agit d'un paramètre crucial de 33 pour définir l'anémie [74].

- Si la CCMH est normale, on parle d'anémie normochrome.
- Si la CCMH est basse, on parle d'anémie hypochrome.
- Si la CCMH est augmentée, il s'agit soit d'un artéfact, généralement une surélévation de l'hémoglobininémie du fait d'une hémolyse ou d'un échantillon lipémique, soit une déshydratation intracellulaire liée à un excès d'anticoagulant (EDTA) par rapport à la quantité de sang, soit à un plasma hyper osmotique (ex : administration de composés hypertonique par perfusion) [74].

- T.C.M.H

Le picogramme (pg) est utilisé pour calculer le taux moyen de l'hémoglobine dans le corps en divisant l'hémoglobininémie par le nombre d'hématies ($TCMH = Hb/\text{Nombre GR}$). Le CCMH est moins captivant car il ne prend pas en considération le volume des hématies [74].

III.2.3.4 Morphologie et physiologie des plaquettes

Les plaquettes sont des éléments circulants anucléés, de taille et de nombre variable, dont le rôle principal est d'assurer l'hémostase au sein de l'organisme [51].

La production plaquettaire au niveau médullaire est principalement stimulée par la thrombopoïétine, dont la synthèse est directement liée à la numération plaquettaire : lors de thrombopénie, la concentration plasmatique en thrombopoïétine augmente, lors de thrombocytose, elle diminue. Les plaquettes sont principalement stockées dans la rate et le poumon [51].

Les plaquettes contiennent de nombreuses substances actives qui vont avoir pour rôle [51].

- Au cours des différentes étapes de l'hémostase primaire [51].
- Dans la coagulation plasmatique, par sécrétion de substances déclenchant les

cascades de réaction de la coagulation. [51].

- Dans l'inflammation, par libération de substances vasoactives et chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles [51].

- Dans la lutte contre les infections bactériennes, par liaison aux endotoxines et détoxification du plasma [51].

- Désordres plaquettaires

- Thrombopénie

Désigne une baisse de la numération plaquettaire inférieure aux valeurs habituelles établies pour l'espèce dans les conditions spécifiées [51].

Il est courant de rencontrer des thrombopénies qui peuvent être d'origine centrale ou périphérique. Cependant, il est toujours nécessaire de faire un frottis sanguin avant de conclure à une thrombopénie pour vérifier le défaut plaquettaire et l'absence d'agrégats (en particulier en queue de frottis). Les facteurs physico- pathologiques qui entraînent une thrombopénie comprennent une diminution excessive de plaquettes, une augmentation de la destruction ou de l'utilisation des plaquettes, une séquestration et un défaut de synthèse médullaire [51].

- Thrombocytose

L'augmentation du nombre de plaquettes circulantes est observée. Il est possible que cette augmentation soit temporaire ou permanente, ce qui accroît le risque de formation de thrombines (agrégats plaquettaires) à l'intérieur des vaisseaux sanguins. [51].

CHAPITRE

V IV

جامعة الزيتونة - تونس
Zitouna University - Tunisia

IV.1 Matériels et méthodes

IV.1.1 Matériel

IV.1.1.1 Population d'étude

Notre étude a été réalisée sur une période de 3 mois (de février à avril 2024). Nous avons travaillé sur 40 patients (19 femmes, 21 hommes) sous traitement médicamenteux depuis plus de 6 mois, d'âges différents.

Certains sont des enfants de moins de 14 ans, tandis que d'autres ont plus de 14 ans. Chaque patient ou son accompagnateur a été soumis à un ensemble de questions concernant le patient et son état de santé [Voir l'annexe].

L'échantillon est constitué de malades venant de différentes régions de la wilaya de Tébessa, consultant au niveau des services de l'établissement hospitalier Alia Saleh (Tébessa) (N=11) et Khaldi Abdelaziz / Bendjedda Mehania (Tébessa) (N=29).

IV.1.1.2 Méthode de prélèvement du sang

Un échantillon du sang, a été prélevé par ponction intraveineuse le plus souvent, prélevé dans les veines superficielles du pli du coude au niveau de la fistule artério-veineuse sur les patients.

Le sang a été récupérer dans des tubes héparinés pour l'urée, Créatinine, tgo tgp

Les tubes EDTA pour FNS.

Le sang prélevé a été centrifugé l'aide à 4000 tours/min pendant 10min, dans le même jour du prélèvement pour récupérer le sérum.

IV.1.1.3 Réactifs

Les paramètres dosés au niveau de laboratoire d'analyses médicales de l'établissement hospitalière ALIA SALEH et l'hôpital Khaldi Abdelaziz / Bendjedda Mehania.

Les réactifs sont des coffrets commercialisés de « BIOSCAN » et nous avons suivi les instructions données par le fabricant.

IV.1.2 Méthodes**IV.1.2.1 Paramètres biochimiques****IV.1.2.1.1 Dosage de la créatinine**

- **Echantillon**

Prélèvement de sang capillaire ou sang veineux Sérum ou plasma hépariné obtenu par centrifugation du sang total recueilli avec ou sans anticoagulant [75].

- **Prélèvement**

Le matin [75].

- **PRINCIPE**

La créatinine forme un complexe photométable avec le picrate alcalin.

- **Matériel et Réactif**

Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales

Les réactifs Biomaghreb

- **Mode opératoire**

- Longueur d'onde:492 nm (490 - 510)

- Température:.....25 - 30 ou 37 °C

- Cuve:.....1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée

	Standard	Échantillon
Standard	100 µl	/
Échantillon	/	100 µl
Réactif de travail	1ml	1ml
Mélanger et lire les densités optiques DO1 après 30 sec Lire ensuite DO2 exactement 1min après		

- **Résultats**

Lecture : Analyseur de biochimie.

IV.1.2.1.2 UREE

- **Echantillon**

Sérum ou plasma obtenu à partir de sang veineux, recueilli sans anticoagulant ou en présence d'un sel d'héparine ou d'EDTA. Ne pas utiliser de fluorure si technique de dosage enzymatique à l'uréase.[75].

- **Prélèvement**

A jeun (augmentation en post prandiale) [75].

- **Principe**

L'Uréase catalyse la conversion de l'urée en ammoniac. Dans une réaction de Berthelot modifiée, les ions d'ammonium réagissent avec un mélange de salicylate, d'hypochlorite et de nitroprussiate pour donner un colorant bleu-vert (Indophénol). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon [77].

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon [77].

- **Matériel et Réactif**

- Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales
- Les réactifs Biomaghreb.

1. **Mode opératoire**

Conditions du test :

Longueur d'ondes	578 nm
Trajet optique de la cuvette	1cm
Température	20-25 °C ou 37°C

2. Mesure : Contre Blanc réactif.

Pipetter dans les cuvettes	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif-1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Echantillon	--	--	10 µl
Standard	--	10 µl	--

Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 20-25 °C ou 3 minutes à 37 °C.

Réactif-2	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Mélanger et incuber 10 minutes à 20-25 °C ou 5 minutes à 37 °C. Mesurer l'absorbance de l'échantillon (As) et du standard (Astd) par rapport au blanc réactif.			

- **Résultats**

Lecture : Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie.

IV.1.2.1.3 Aspartate aminotransférase (ASAT) - Alanine Amin transférase (ALAT)

- **Echantillon**

Sérum ou plasma obtenu à partir de sang veineux, recueilli sans anticoagulant ou en présence d'un sel d'héparine ou d'EDTA [75].

Le citrate est inhibiteur [75].

- **Prélèvement**

Variations comme pour toute protéine en fonction de la position du sujet, debout, couché, de la stase veineuse... Ces variations sont sans incidence clinique [75].

- **Matériel et Réactif**

- Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales (Tube, micropipette Centrifugeuse, Analyseur de biochimie clinique ..).

- Les réactifs Biomaghreb

L'ASAT/TGO

- **Principe**

Le groupe amine est transféré par voie enzymatique par l'ALAT présente dans l'échantillon de l'alanine à l'atome de carbone du 2 oxoglutarate, ce qui donne du pyruvate et du L-glutamate. Le pyruvate est réduit en lactate par la lactate

déshydrogénase (LDH) dans le réactif avec l'oxydation simultanée du NADH en NAD⁺.

La réaction est suivie en mesurant la vitesse de diminution de l'absorbance à 340 nm due à l'oxydation du NADH [78].

• **Mode opératoire**

1. Condition d'essai : Longueur d'onde 340 nm, Hg 334 nm, Hg 365 nm.

Trajet optique de la cuvette 1 cm.

Température 25°C/30°C/37°C.

2. Procédure : Lancement de substrat

Température	25°C ou 37°C	37°C
R1 (Tampon) (µL)	1000	1000
Echantillon (µL)	200	100

Mélanger et incuber pendant 1 minute, après ajouter

R2 (Substrat) (µL)	250	250
--------------------	-----	-----

Lancement d'échantillon

Mono réactif (R1 + R2) (µL)	1000	1000
Echantillon (µL)	200	100

3. Mélanger et lire l'absorbance après 1 minute et démarrer le chronomètre.

4. Lire l'absorbance (A) après 1, 2 et 3 minutes [78].

GPT ALT

- **Principe**

Le groupe amine est transféré par voie enzymatique par l'ALAT présente dans l'échantillon de l'alanine à l'atome de carbone du 2 oxoglutarate, ce qui donne du pyruvate et du L-glutamate. Le pyruvate est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) dans le réactif avec l'oxydation simultanée du NADH en NAD⁺. La réaction est suivie en mesurant la vitesse de diminution de l'absorbance à 340 nm due à l'oxydation du NADH [79].

- **Mode opératoire**

1. Condition d'essai : Longueur d'onde 340 nm, Hg 334 nm, Hg 365 nm.

Trajet optique de la cuvette 1 cm. Température 25°C/30°C/37°C.

2. Procédure : Lancement de substrat

Température	25°C ou 37°C	37°C
R1 (Tampon) (µL)	1000	1000
Echantillon (µL)	200	100
Mélanger et incuber pendant 1 minute, après ajouter		
R2 (Substrat) (µL)	250	250

Lancement d'échantillon :

Mono réactif (R1 + R2) (µL)	1000	1000
Echantillon (µL)	200	100

3. Mélanger et lire l'absorbance après 1 minute et démarrer le chronomètre.

4. Lire l'absorbance (A) après 1, 2 et 3 minutes [79].

- **Résultats**

Lecture : Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie.

IV.1.2.2 Dosage des Paramètres d'hémobiologie**IV.1.2.2.1 Numération formule Sanguine (NFS).**

- **Echantillon Et Prélèvement**

L'échantillon sanguin est prélevé classiquement via une aiguille insérée au creux d'une veine, (généralement au pli du coude) ou en piquant le talon ou le bout du doigt pour le nouveau-né [81].

- **Matériel**

Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales

Analyseur d'hématologie

- **Mode opératoire**

Pour cet examen, il n'est pas nécessaire d'être à jeun, sauf si une biochimie sanguine est couplée avec l'hémogramme. L'unique précaution à prendre est de bien comprimer la zone de ponction pendant plusieurs minutes afin de limiter la formation d'un hématome [81].

- **Résultats**

Lecture par Analyseur d'hématologie automatique

IV.1.3 Analyses statistiques

Les résultats ont été représentés sous forme de moyennes accompagnées de leurs écarts-types. Ces moyennes ont été comparées grâce au logiciel Microsoft Excel et Prism 8, qui a permis de les représenter sous forme de graphiques. La signification des différences entre le groupe témoin et les paramètres biologiques, a été vérifiée en utilisant le test ANOVA.

Les résultats de la comparaison se présentent comme suit :

- $P > 0,05$ la différence n'est pas significative.
- $(*) 0,05 > P > 0,01$ la différence est significative.
- $(**) 0,01 > P > 0,001$ la différence est hautement significative.
- $(***) P < 0,001$ la différence est très hautement significative.

IV.2 Résultats et discussion

IV.2.1 Résultats

Notre échantillon a regroupé de 40 patients sous traitement : 47,5 % de malades féminins et 52,5 % malades masculins. Parmi eux, 70 % sont des enfants de moins de 14 ans et 30 % sont des patients de plus de 14 ans.

L'étude réalisée a permis d'atteindre deux objectifs :

1. Une caractérisation globale de notre échantillon (patients sous traitement) selon le sexe, l'âge et les médicaments les plus couramment utilisés.
2. Une comparaison des différents paramètres (créatinine, urée, TGO, TGP, FNS) entre les patients.

IV.2.1.1 C aractérisation de l'échantillon

IV.2.1.1.1 Répartition des patients selon le sexe

Parmi la population étudiée, nous avons mentionné 19 femmes, soit 47,5 %, et 21 hommes, soit 52,5 %.

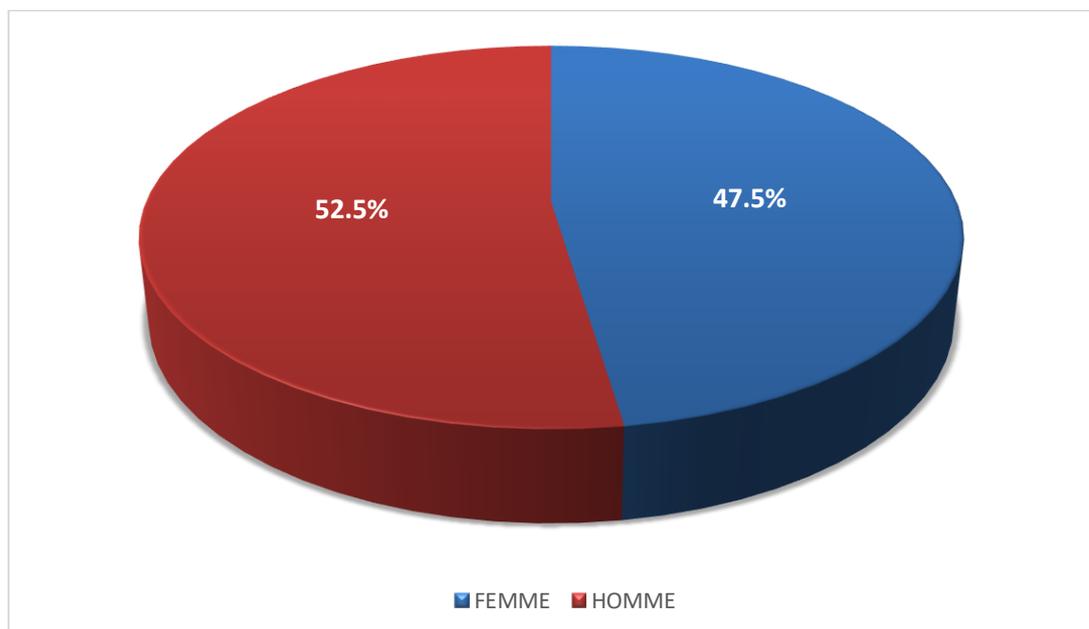


Figure n° 01: Répartition des patients selon le sexe

Les résultats de cette étude révèlent un nombre d'hommes sous traitement plus élevé que celui des femmes.

IV.2.1.1.2 Répartition des patients selon l'âge

Parmi la population étudiée, nous avons mentionné 28 enfants de moins de 14 ans, soit 70 %, et 12 patients de plus de 14 ans, soit 30 %.

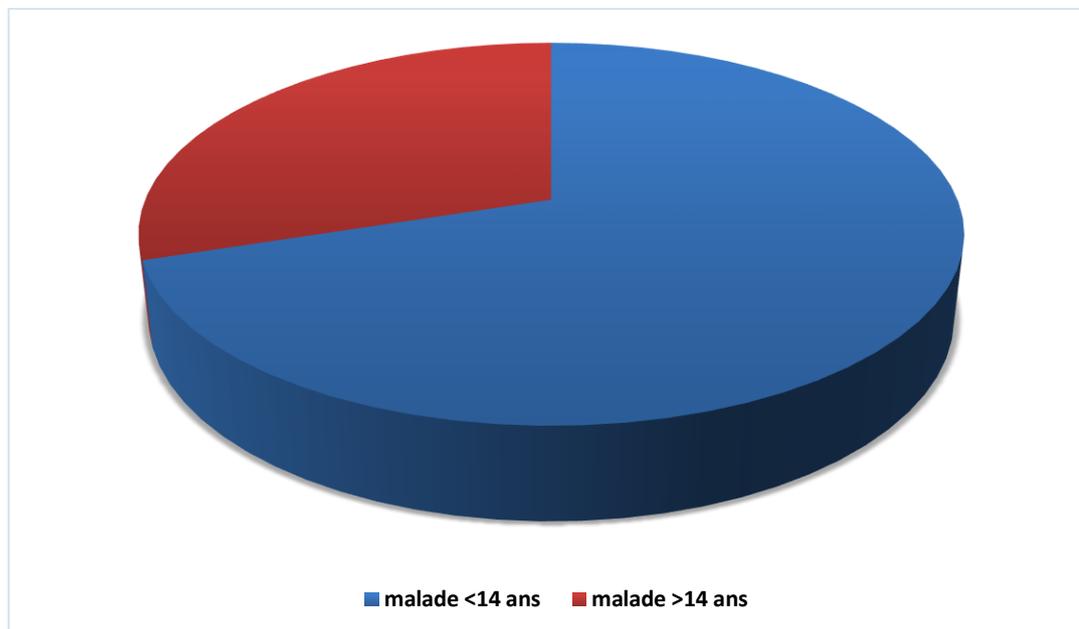


Figure n° 02: Répartition des patients selon l'âge

IV.2.1.1.3 Répartition des patients selon Les médicaments les plus couramment utilisés

Parmi la population étudiée, nous avons mentionné 28 patients sous traitement antiépileptique DEPAKINE (SIROP) , KIPAM (SIROP).

De plus, 12 patients sous traitement antidépresseur sont traités avec le médicament DEPRETINE.

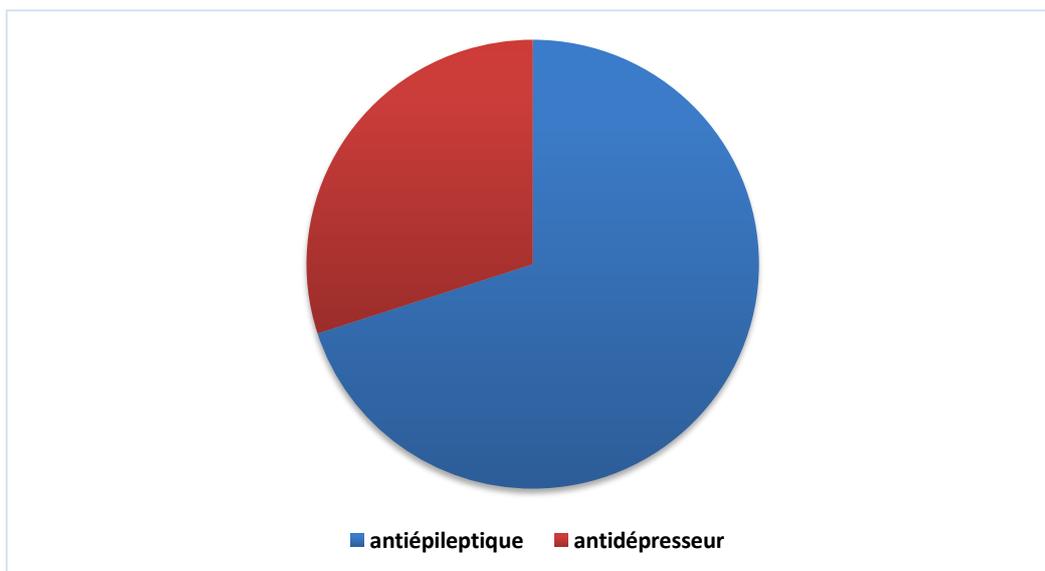


Figure n°03 : Répartition des patients selon Les médicaments les plus couramment utilisés

IV.2.1.2 Comparaison des résultats des différents paramètres étudiés pour les trois médicaments

IV.2.1.2.1 Comparaison des paramètres de la fonction hépatique selon le sexe et selon l'âge

➤ **TGO femme :**

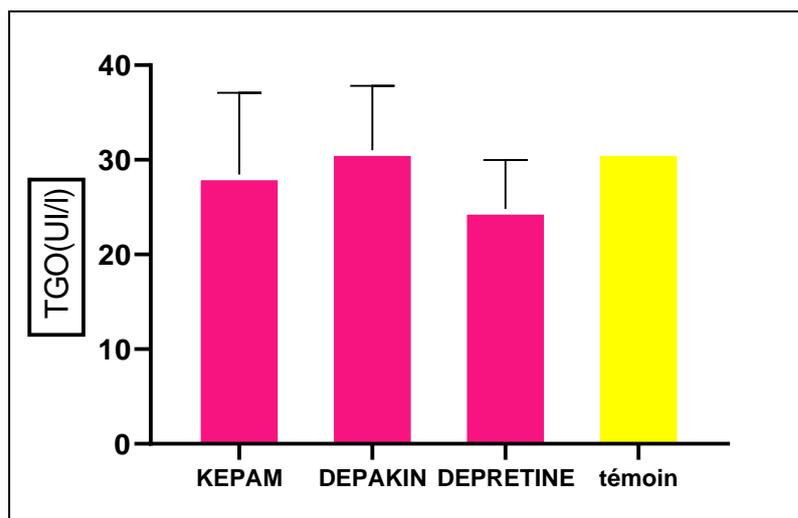


Figure n°04 : La variation des taux de TGO chez toutes les femmes sous traitement et dans le groupe témoin .

Les résultats présentés dans le graphique montrent les niveaux de TGO (UI/l) chez les femmes pour Kepam, Depakine, Depretine et le groupe témoin.

Les analyses statistiques indiquent que les valeurs de p pour Kepam ($p=0,8240$), Depakine ($p=0,9999$) pour les enfants et Depretine ($p=0,2367$) pour les adultes sont toutes supérieures à 0,05.

Cela signifie qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes traités et le groupe témoin.

➤ **TGO HOMME**

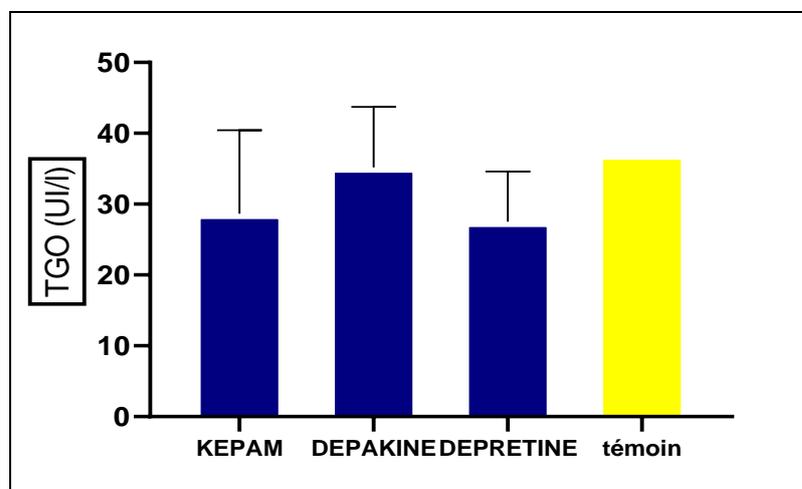


Figure n°05 : La variation des taux de TGO chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin .

Les résultats présentés dans le graphique montrent les niveaux de TGO (UI/l) chez les hommes pour Kepam, Depakine, Depretine et le groupe témoin.

Selon les analyses statistiques, les valeurs de p pour Kepam ($p=0,2769$), Depakine ($p=0,9702$) chez les enfants et Depretine ($p=0,1938$) chez les adultes sont toutes supérieures à 0,05. Cela suggère qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes traités et le groupe témoin.

➤ **TGP FEMME :**

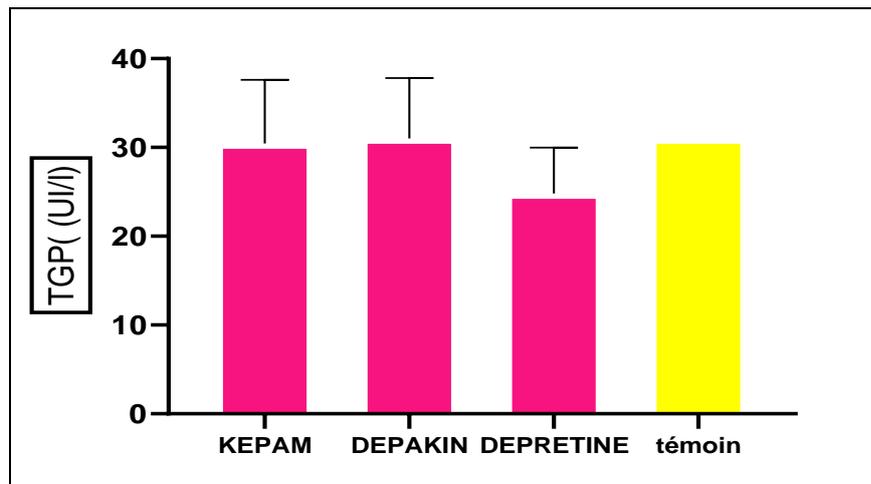


Figure n° 06 : La variation des taux de TGP chez toutes femmes les sous traitement et dans le groupe témoin.

Les résultats du graphique montrent les niveaux de TGP (U/l) chez les femmes pour les médicaments KEPM, DEPAKIN pour les enfants et le DEPRETINE pour les adultes et le groupe témoin .

En considérant les valeurs de p fournies, nous pouvons conclure ce qui suit :

- KEPM ($p = 0,9968$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe KEPM et le groupe témoin.
- DEPAKIN ($p = 0,9999$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe DEPAKIN et le groupe témoin.
- DEPRETINE ($p = 0,1826$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe DEPRETINE et le groupe témoin.

➤ TGP homme

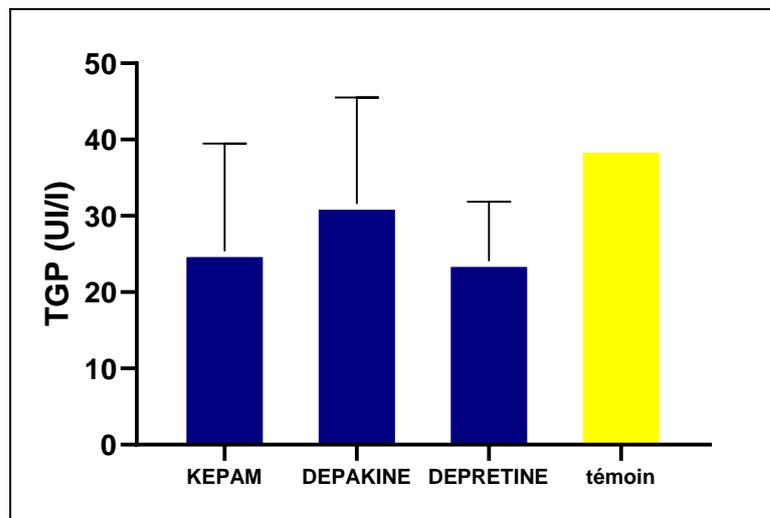


Figure n°07: La variation des taux de TGP chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin.

Les résultats du graphique montrent les niveaux de TGP (U/l) chez les hommes pour les médicaments KEPM, DEPAKIN pour les enfants et le DEPRETINE pour les adultes et le groupe témoin.

En considérant les valeurs de p fournies, nous pouvons conclure ce qui suit :

- KEPM ($p = 0,0968$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe KEPM et le groupe témoin.

- DEPAKIN ($p = 0,5354$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe DEPAKIN et le groupe témoin.

- DEPRETINE ($p = 0,0801$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe DEPRETINE et le groupe témoin.

La comparaison et les résultats :

On remarque une augmentation notable des taux de TGO et TGP chez les enfants sous traitement avec les médicaments Kepam et Depakine. Bien que cette augmentation soit visible à l'œil nu, elle n'est pas statistiquement significative.

Chez les adultes (femmes), le médicament Depretine n'a aucun effet sur les niveaux de TGO et TGP.

Pour les hommes, une augmentation des taux de TGO et TGP est observée chez les patients sous traitement avec Depakine par rapport à ceux sous traitement avec Kepam et Depretine. Bien que cette augmentation soit également visible à l'œil nu, elle n'est pas statistiquement significative.

Donc, les variations observées peuvent être attribuées au hasard, et aucun des traitements n'a montré un effet significatif sur ces paramètres de la fonction hépatique.

IV.2.1.2.2 Comparaison des paramètres de la fonction rénale selon le sexe et selon l'âge

➤ UREE femme :

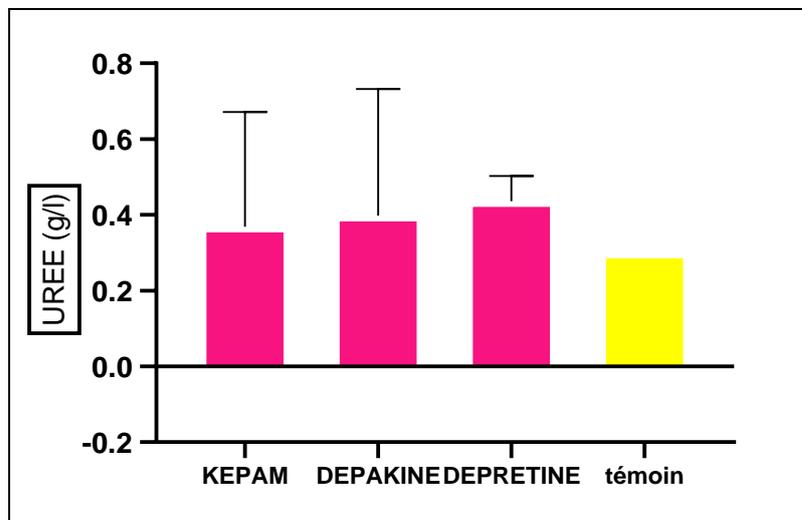


Figure n°08 : La variation des taux de UREE chez toutes les femmes sous traitement et dans le groupe témoin.

Les résultats du graphique montrent les niveaux d'URÉE (g/l) chez les femmes pour les médicaments KEPAM, DEPAKIN pour les enfants, DEPRETINE pour les adultes, et le groupe témoin. En considérant les valeurs de p fournies, nous pouvons conclure ce qui suit :

KEPAM ($p = 0,9175$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe KEPAM et le groupe témoin.

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe DEPAKIN ($p = 0,8218$) et le groupe témoin.

De même, il n'y a pas de différence significative entre le groupe DEPRETINE ($p = 0,6456$) et le groupe témoin.

➤ **URE homme :**

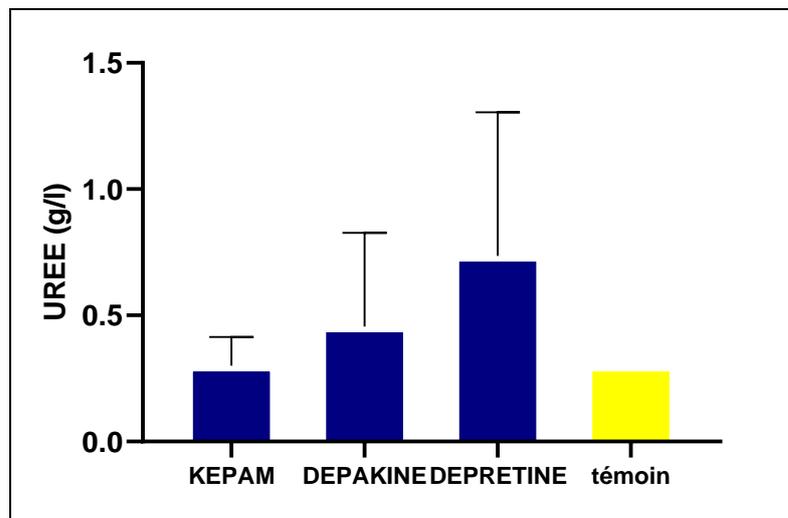


Figure n° 09 : La variation des taux de UREE chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin.

Le graphique montre les niveaux d'urée (g/l) mesurés pour trois traitements différents (KEPAM, DEPAKINE, DEPRETINE) comparés à un groupe témoin.

Les résultats indiquent que le niveau d'urée chez les enfants est le plus bas avec le traitement KEPAM, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p > 0,9999$). Le traitement DEPAKINE montre une augmentation modérée du niveau d'urée, cependant, cette augmentation n'est également pas statistiquement significative ($p = 0,7758$).

Le traitement DEPRETINE chez les adultes présente la plus grande augmentation du niveau d'urée parmi les trois traitements, mais cette augmentation n'atteint pas le seuil de signification statistique ($p = 0,1005$).

➤ CREATININE femme :

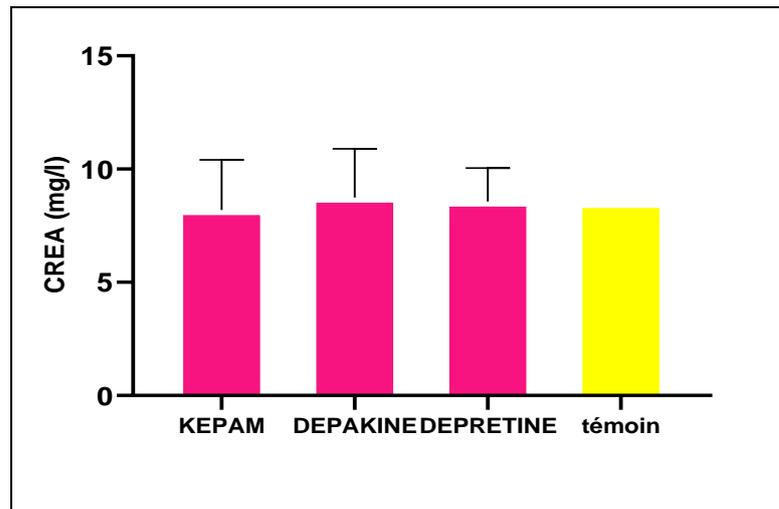


Figure n° 10 : La variation des taux de CREA chez toutes les femmes sous traitement et dans le groupe témoin.

Le graphique présente les niveaux de créatinine (CREA) en mg/l chez les femmes pour trois traitements différents (KEPAM, DEPAKINE, DEPRETINE) comparés à un groupe témoin.

Les résultats montrent que les niveaux de créatinine sont similaires pour les trois traitements chez les enfants et aussi chez les adultes (KEPAM, DEPAKINE, DEPRETINE) et sont légèrement plus élevés que ceux du groupe témoin. Cependant, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives pour KEPAM ($p=0,9794$), DEPAKINE ($p=0,9904$), et DEPRETINE ($p=0,9997$). En conclusion, aucun des traitements ne semble avoir un effet significatif sur les niveaux de créatinine par rapport au groupe témoin.

➤ CREATININE homme :

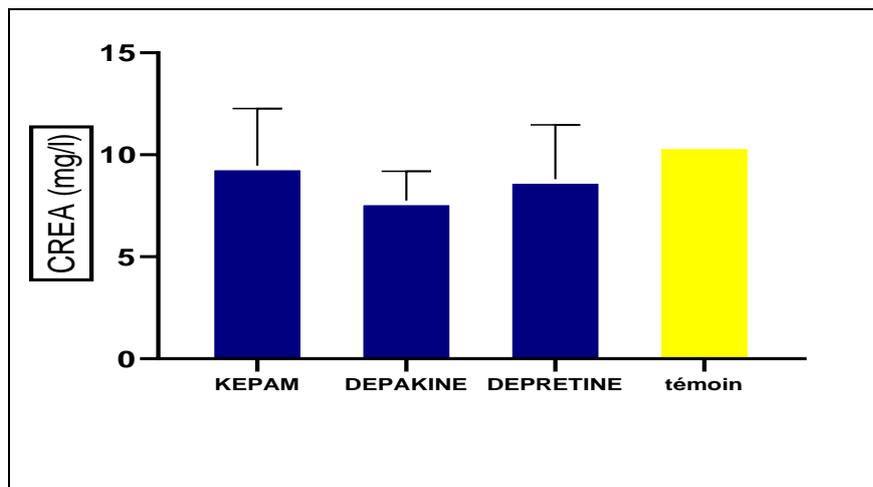


Figure n°11 : La variation des taux de CREA chez toutes les hommes sous traitement et dans le groupe témoin.

Les résultats présentés dans le graphique montrent les niveaux de créatinine (mg/l) chez les hommes pour Kepam, Depakine, Depretine et le groupe témoin. Selon les analyses statistiques, les valeurs de p pour Kepam ($p=0,7279$), Depakine ($p=0,0999$) chez les enfants et Depretine ($p=0,4120$) chez les adultes sont toutes supérieures à 0,05.

Cela suggère qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes traités et le groupe témoin.

La comparaison et les résultats :

Lors de la comparaison des niveaux de UREE et de CREA entre les femmes adultes et les enfants pour tous les médicaments, une augmentation notable est observée à l'œil nu. Cependant, les conclusions statistiques montrent que ces différences ne sont pas statistiquement significatives. En revanche, chez les hommes, enfants et adultes, aucune augmentation notable des niveaux de UREE et de CREA n'est observée pour les médicaments Depakine et Kepam, tandis qu'une légère augmentation est constatée chez les patients traités par Depretine.

En d'autres termes, les variations observées dans les niveaux de CREA et de UREE pour tous les patients sous traitement peuvent être attribuées au hasard ou à d'autres

facteurs, ce qui signifie qu'aucun des traitements n'a montré un effet significatif sur la fonction rénale.

IV.2.1.2.3 Comparaison entre les globules rouges des malades selon le médicament

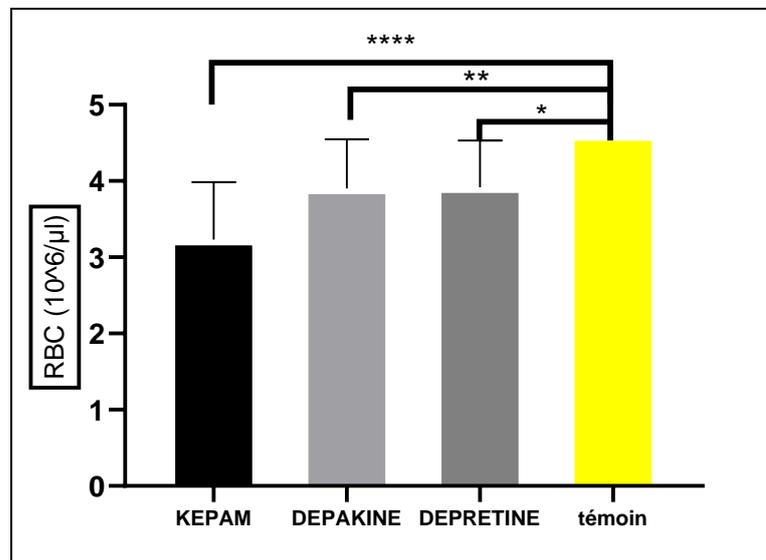


Figure n° 12 : La variation des taux de GR chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin.

Le graphique compare le nombre de globules rouges (RBC) dans trois groupes différents : le groupe KEPAM, le groupe DEPAKINE, le groupe DEPRETINE par rapport au groupe témoin.

- KEPAM : Ce groupe montre un nombre de globules rouges significativement plus faible par rapport au groupe témoin, avec une différence très hautement significative statistique ($p < 0,0001$).
- DEPAKINE : Ce groupe présente un nombre de globules rouges significativement plus bas par rapport au groupe témoin, avec une différence hautement significative statistique ($p = 0,0071$).
- DEPRETINE : Ce groupe affiche également un nombre de globules rouges significativement plus bas par rapport au groupe témoin, avec une différence de signification statistique ($p = 0,0127$).

La comparaison et les résultats:

Nous observons que les trois médicaments affectent tous le nombre de globules rouges dans le sang du patient, mais de manière différente.

Le Depakine a un impact hautement significatif sur la diminution du nombre de globules rouges après l'effet du Kepam, qui a eu un impact très hautement significatif sur les patients.

De même, le Depretine a affecté le nombre de globules rouges, mais pas autant que les autres médicaments.

IV.2.1.2.4 Comparaison entre les Hgb des malades selon le médicament

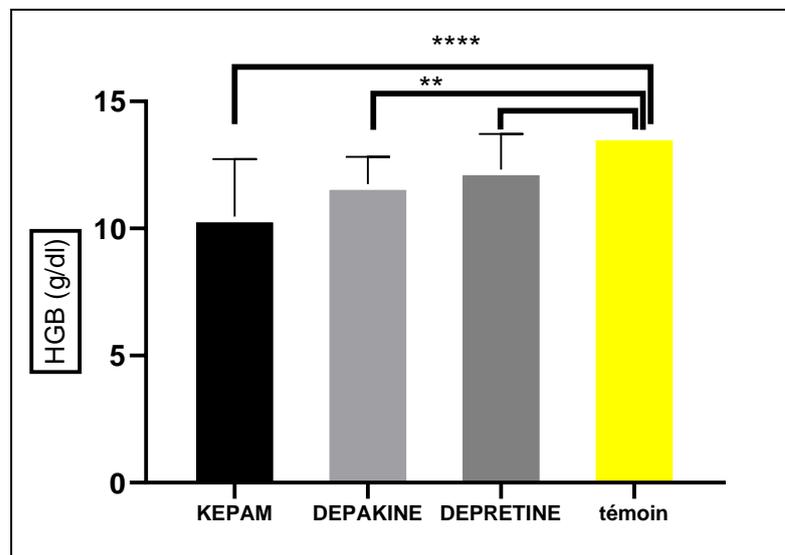


Figure n° 13 : La variation des taux de Hb chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin.

Le graphique compare les concentrations d'hémoglobine (HGB) dans trois groupes différents : le groupe KEPAM, le groupe DEPAKINE, le groupe DEPRETINE par rapport au groupe témoin.

- KEPAM : Ce groupe montre une concentration d'hémoglobine significativement plus faible par rapport au groupe témoin, avec une différence très hautement significative statistique ($p < 0,0001$).

- DEPAKINE : Ce groupe présente une concentration d'hémoglobine significativement plus basse par rapport au groupe témoin, avec une différence hautement significative statistique ($p=0,0024$).

- DEPRETINE : Ce groupe affiche une concentration d'hémoglobine légèrement plus basse par rapport au groupe témoin, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,0536$).

La comparaison et les résultats :

Nous constatons une diminution notable de la concentration en HBG chez tous les patients, mais les médicaments KEPAM et DEPAKINE ont un effet plus marqué que le DEPRETINE de manière significative et statistiquement significative.

D'autre part, l'impact du KEPAM sur la diminution de la concentration en HBG chez les patients est très hautement significative que celui du DEPAKINE.

IV.2.1.2.5 Comparaison entre les PLT des malades selon le médicament

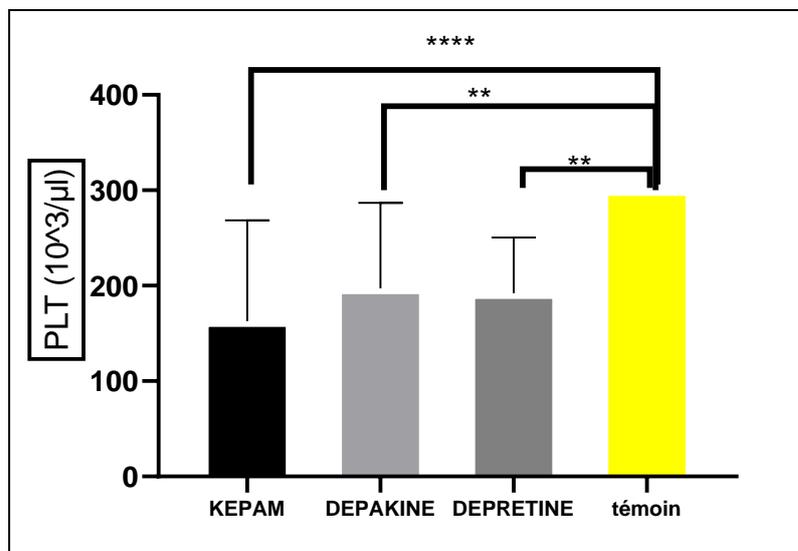


Figure n°14 : La variation des taux de PLT chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin .

Le graphique compare le nombre de plaquettes (PLT) dans quatre groupes différents : le groupe KEPAM, le groupe DEPAKINE, le groupe DEPRETINE par rapport au groupe témoin.

- KEPAM : Ce groupe montre un nombre de plaquettes significativement plus faible par rapport au groupe témoin, avec une différence très hautement significative ($p < 0,0001$).

- DEPAKINE : Ce groupe présente un nombre de plaquettes significativement plus bas par rapport au groupe témoin, avec une différence hautement significative ($p = 0,0022$).

- DEPRETINE : Ce groupe affiche également un nombre de plaquettes significativement plus bas par rapport au groupe témoin, avec une différence hautement signification statistique ($p = 0,0022$).

La comparaison et les résultats :

Les résultats indiquent que KEPAM, DEPAKINE et DEPRETINE réduisent de manière significative le nombre de plaquettes par rapport au groupe témoin, avec l'effet très hautement significative pour le groupe KEPAM.

IV.2.1.2.6 Comparaison entre les globules blancs des malades selon le médicament

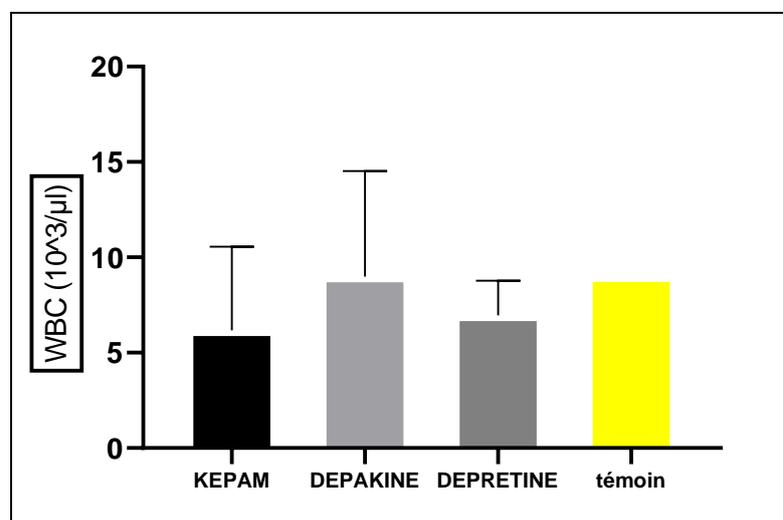


Figure n°15 : La variation des taux de GB chez toutes les malades sous traitement et dans le groupe témoin.

Le graphique compare le nombre de globules blanc dans quatre groupes différents : le groupe KEPAM, le groupe DEPAKINE, le groupe DEPRETINE par rapport au groupe témoin.

KEPAM ($p = 0,1024$) : Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe KEPAM et le groupe témoin.

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe DEPAKIN

($p > 0,9999$) et le groupe témoin.

De même, il n'y a pas de différence significative entre le groupe DEPRETINE ($p = 0,3755$) et le groupe témoin.

La comparaison et les résultats:

Nous observons un effet clair sur le nombre de globules blancs chez les patients traités avec le KEPAM et le Depretine, tandis qu'il n'y a aucun effet notable chez les patients traités avec le Depakine.

Remarque :

Il existe plusieurs autres facteurs qui peuvent affecter le patient et qu'il faut prendre en compte :

- le poids
- le régime alimentaire
- l'état psychologique
- la dose
- la durée du traitement

IV.2.2 Discussion

Notre étude s'est concentrée sur l'analyse des effets des médicaments neurologiques Kepam, Depakine et Depretina sur divers paramètres biochimiques, hématologiques et toxicologiques chez les patients.

Les résultats de notre recherche montrent une absence d'impact significatif de ces médicaments sur les fonctions rénales et hépatiques. Cependant, des effets notables ont été observés sur certains paramètres hématologiques.

IV.2.2.1 Impact sur les Fonctions Rénales et Hépatiques

Nos données indiquent que les traitements par Kepam, Depakine et Depretina n'affectent pas les fonctions rénales et hépatiques des patients.

Les marqueurs biochimiques, tels que la créatinine, l'urée et les transaminases (ALT et AST), sont restés dans les limites normales, suggérant une absence de toxicité rénale et hépatique. Cela est conforme à certaines études qui indiquent une tolérance rénale et hépatique satisfaisante pour ces médicaments.

- Kepam (DCI : lévétiracétam) : nos résultats sont en accord avec des recherches approfondies visant à évaluer la sécurité de ce médicament, notamment son impact sur le foie et les fonctions rénales. Parmi ces articles, "The pharmacokinetic characteristics of levetiracetam" mentionne que les études cliniques n'ont pas montré d'effets hépatotoxiques significatifs du lévétiracétam. Les paramètres des fonctions hépatiques, tels que les niveaux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) restent généralement dans les limites normales chez les patients traités par ce médicament [82].

En outre, bien que le lévétiracétam soit principalement éliminé par les reins, les études n'ont pas montré d'effet néphrotoxique. Les paramètres de la fonction rénale, tels que la créatinine sérique et la clairance de la créatinine, n'ont pas montré de variations cliniquement significatives chez les patients sous traitement. Les études n'ont pas révélé de cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'autres anomalies rénales graves directement attribuables au lévétiracétam[82].

- Depakine (valproate de sodium) : Nos observations sont en accord avec une revue des données cliniques.

La Dépakine a été associée à des élévations des enzymes hépatiques dans certains cas, mais ces effets sont souvent transitoires et non cliniquement significatifs. Des études ont montré que la majorité des patients ne présentent pas de signes d'hépatotoxicité grave lorsqu'ils sont sous traitement par valproate. Cependant, une surveillance régulière des enzymes hépatiques est recommandée, surtout pendant les premiers mois de traitement [83].

Les effets de la Dépakine sur les fonctions rénales sont généralement faibles. Les études cliniques n'ont pas montré de néphrotoxicité significative associée à l'utilisation de ce médicament. Les paramètres de la fonction rénale, tels que la créatinine, restent généralement stables chez les patients sous valproate de sodium [83].

Depretine (DCI : Paroxétine) : Nos résultats corroborent ceux de l'article "Hepatic

safety of paroxetine", qui mentionne que la paroxétine a un profil de sécurité favorable en ce qui concerne le foie. Les cas d'hépatotoxicité liés à la paroxétine sont rares. Les anomalies des enzymes hépatiques, lorsqu'elles surviennent, sont généralement bénignes et transitoires [84].

Concernant les fonctions rénales, la paroxétine ne semble pas avoir d'effets néphrotoxiques significatifs. Les études cliniques n'ont pas rapporté de cas d'insuffisance rénale aiguë ou de modifications notables de la fonction rénale associées à l'utilisation de la paroxétine. Les paramètres tels que la créatinine sérique et la clairance de la créatinine restent généralement stables chez les patients sous paroxétine [84].

IV.2.2.2 Effets Hématologiques

Nos résultats montrent des altérations significatives sur certains paramètres hématologiques. Une diminution du nombre de globules rouges, de la concentration d'hémoglobine et du nombre de plaquettes a été observée chez tous les patients sous traitement.

- Kepam (lévétiracétam) : Les résultats de notre recherche indiquent que le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes sont significativement plus faibles, ce qui signifie que le lévétiracétam peut effectivement avoir des effets secondaires hématologiques. Notamment, il peut provoquer une diminution des globules rouges, du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes sanguines. Ce résultat est confirmé par plusieurs sources.

La première est la notice patient "LEVETIRACETAM EG 500 mg", qui mentionne les effets indésirables tels que des anomalies de la numération formule sanguine, y compris une diminution des globules rouges et des plaquettes[85] .

De plus, la notice patient "LEVETIRACETAM CRISTERS 1000 mg" mentionne également des effets indésirables, tels que la diminution du nombre de plaquettes et de globules rouges [86].

Enfin, la source "VIDAL" rapporte également des anomalies de la numération formule sanguine observées sous traitement par lévétiracétam, incluant une diminution du nombre de plaquettes et de globules rouges [87].

Et de manière plus précise et détaillée, l'article "Levetiracetam-induced hematologic toxicity" examine les cas documentés de toxicité hématologique induite par le

lévétiracétam [92]. Cette revue inclut les effets potentiels sur la moelle osseuse, perturbant ainsi la production normale des globules rouges et les plaquettes sanguines.

- Depakine : Nous avons observé que les patients sous traitement par Depakine présentent que le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes sont significativement plus bas par rapport au groupe témoin, avec une différence hautement significative.

Nos résultats sont en accord avec la notice de Depakine 500 mg, qui mentionne que ce médicament peut entraîner une diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie) et des globules rouges (anémie)[88].

De plus, le site VIDAL confirme que Depakine peut provoquer des effets indésirables fréquents, tels que l'anémie et la thrombocytopénie[89].

Le site Sante.fr indique également que Depakine peut entraîner une diminution de l'ensemble des cellules sanguines, y compris les globules rouges et les plaquettes [90].

Et cette étude "Hematological effects of valproate in psychiatric patients " soutient la conclusion finale de notre étude et montre que ce médicament a un effet sur la moelle osseuse, étant une cause directe de la diminution des plaquettes et du nombre de globules rouges, ce qui entraîne une baisse de la concentration en hémoglobine [93].

- DEPRETINE (DCI : Paroxétine) : Les patients sous traitement par Depretine présentent un nombre de globules rouges, un taux d'hémoglobine et un nombre de plaquettes significativement plus bas, avec une différence significative. Ces effets secondaires ont été rapportés dans la base de données publique des médicaments, qui mentionne que parmi les effets indésirables possibles, bien que peu fréquents, figurent des troubles hématologiques tels que la thrombopénie (diminution des plaquettes) et l'anémie (faible taux de globules rouges) [91].

On a Cet Revue des effets secondaires de Paroxétine "The physical microenvironment of hematopoietic stem cells and its emerging roles in engineering applications" [94] confirme la conclusion finale de notre étude en démontrant que ce médicament impacte la moelle osseuse, provoquant ainsi une diminution des plaquettes et du nombre de globules rouges.

- Les résultats de notre étude ont également montré que les médicaments étudiés n'affectent pas le nombre de globules blancs chez tous les patients.

Nos résultats sont en accord avec de nombreuses recherches et études sur ces médicaments. Il est également mentionné dans la notice de Kepam, sous la rubrique "Effets indésirables de fréquence indéterminée", que l'un des symptômes non quantifiables selon les données disponibles est la diminution du nombre de globules blancs [86]. Notre étude sur cet échantillon a prouvé qu'il n'y a aucun effet du médicament sur le nombre de globules blancs.

Quant au médicament Depretine, aucun effet sur le nombre de globules blancs n'est mentionné parmi ses effets secondaires potentiels [91].

Enfin, pour le médicament Depakine, la notice indique que cet effet est très rare et non courant [88], ce qui est confirmé par notre échantillon qui ne présente aucun impact sur le nombre de globules blancs.

CONCLUSION



CONCLUSION

Tous les médicaments fabriqués ont des effets secondaires qui peuvent affecter le patient pendant la durée de son traitement, et ces effets peuvent parfois persister même après l'arrêt du traitement. Notre recherche vise à identifier les effets des médicaments neurologiques les plus couramment utilisés et répandus en fonction des âges dans la région de Tébessa, en se basant sur des échantillons sanguins prélevés sur les patients et en se fondant sur les résultats obtenus.

Nos résultats ont indiqué que les médicaments neurologiques Kepam, Depakine et Depretine ne présentent pas pour le moment, d'effets hépatotoxiques ou néphrotoxiques notables.

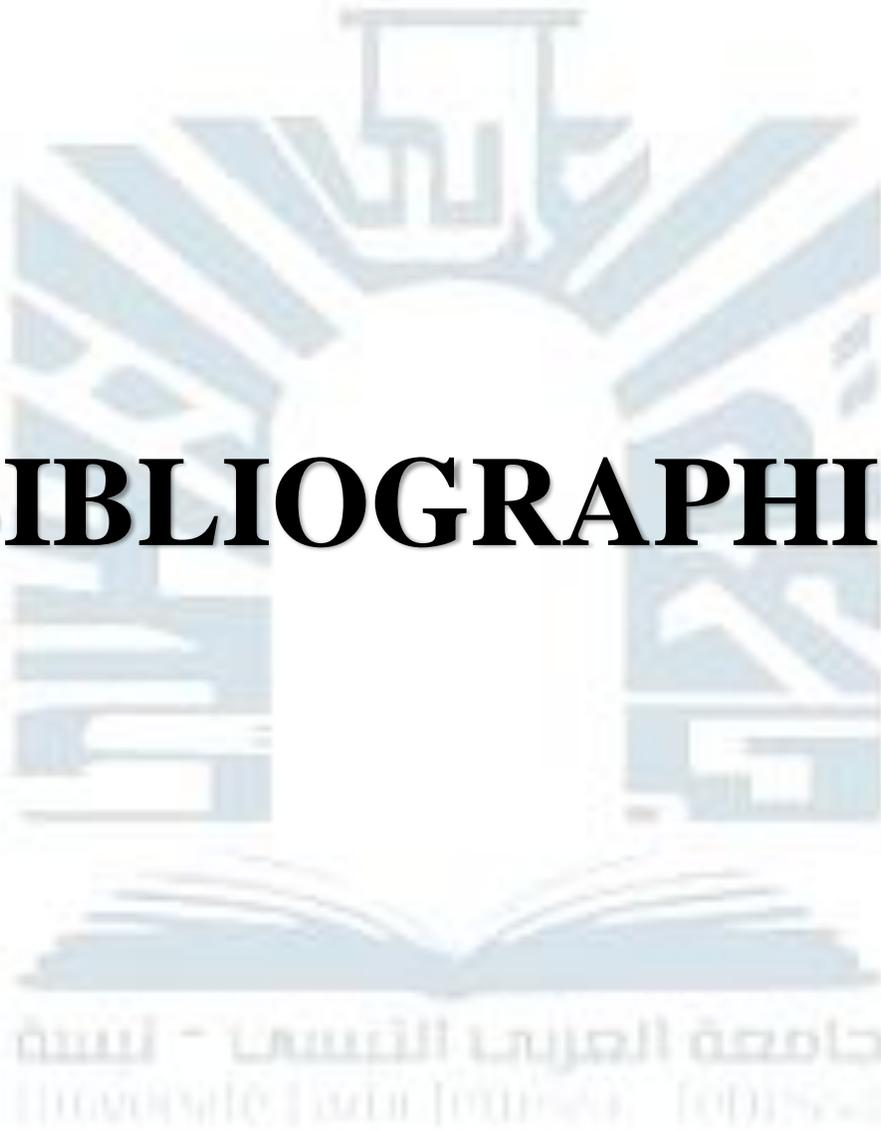
Cependant, ils présentent des troubles hématologiques tels que :

L'anémie (une diminution du nombre de globules rouges et de la concentration en hémoglobine).

La thrombopénie (une diminution du nombre de plaquettes, entraînant des problèmes de coagulation sanguine).

Ces observations nécessitent une surveillance hématologique régulière chez les patients traités par ces médicaments, afin de détecter précocement toute anomalie et de prendre les mesures appropriées.

BIBLIOGRAPHIE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Meilleur traitement neurologique pour le cerveau et la colonne vertébrale, MEDICOVER HOSPITALS.

www.medicoverhospitals.in/fr/sp%C3%A9cialit%C3%A9s/neurologie

[2] Aude Caria et Céline Loubières .les médicaments psychotropes, (Psycom) 2024

<https://www.psycom.org/comprendre/le-retablissement/les-medicaments/>

[3] Kalliopi Sidiropoulou, and Christos Panteliadis . the History of Epilepsy

[4] Guide des médicaments Neurologie-psychiatrie Sous-classe thérapeutique de la classe thérapeutique Neurologie-psychiatrie

<https://www.doctissimo.fr/classe-P-NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE.htm>

[5] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca . "Pharmacokinetics of antiepileptic drugs: Clinical implications for pediatric patients with epilepsy". 2011 Jun.

[6] L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ANTIÉPILEPTIQUES

<https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie/traitement/>

[7] Marianne Gex-Fabry Gilles Bertschy -Markus Kosel . Actualités pharmacocinétiques et pharmacogénétiques des antidépresseurs ARTICLES THÉMATIQUES : PSYCHIATRIE - 16 septembre 2009-

[8] Llorca PM, Reine G, Wolf MA. Mécanisme d'action des antidépresseurs. The Canadian Journal of Psychiatry.

[9] Silberstein SD, McCrory DC. Pharmacokinetics of antimigraine drugs .

[10] J.-M. Senard¹, A. Berreni¹ Relecteur . Chapitre 17 Antimigraineux Faculté de médecine de Toulouse.

[11] Collège National de Pharmacologie Médicale- antimyasthéniques

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimyastheniques>

[12] Drachman, D. Myasthenia gravis. New England Journal of Medicine .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [13] LeWitt, P. A., & Nyholm, D . Agonistes dopaminergiques
Mizuno, Y., & Kondo . Treatment of Parkinson's Disease with Dopamine Receptor Agonists. In: Handbook of Clinical Neurology. (2015).
- [14] Connolly, B. S., & Lang, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease
- [15] Joseph M. Furman et Stephen P. "Vestibular Disorders: A Case Study Approach to Diagnosis and Treatment"
- [16] Lempert, T & von Brevern M. Treating vertigo (2019).
- [17] D J & Shader, R. I. Pharmacokinetics of antianxiety agents. Archives of General Psychiatry .
- [18] Hiemke, C., Härtter, S., & Sörgel, F . Antidépresseurs (ISRS et IRSNa). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacology & Therapeutics (2000).
- [19] Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., & Wittchen, H. U. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders .Journal of Psychopharmacology.
- [20] Smith, P. L., Dockhorn, R. J., & Nachtwey, F. J. Comparative pharmacokinetics of chlorpheniramine maleate and cetirizine hydrochloride in humans. Journal of Clinical Pharmacology.
- [21] Simons . & Simons, K. J. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1-receptor antagonist hydroxyzine. The Journal of Allergy and Clinical Immunology (1994).
- [22] Simons, F. Advances in H1-antihistamines. New England Journal of Medicine (2004).
- [23] F. DOMINIQUE, D. LUDOVIC LAVOOINE, « Je prends un neuroleptique », Institut Lily.
- [24] P. TASSETTI. « Complications orales des médicaments neuroleptiques », Thèse de docteur en chirurgie dentaire, Université de lorraine(2015).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [25] Sara E. Rosenbaum. Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations"
- [26] Seeman, P., & Kapur, S. Schizophrenia: more dopamine, Proceedings of the National Academy of Sciences (2000).
- [27] Jean-Marc GOAILLARD, Michel HAMON, André NIEOULLON, Henri SCHMITT. NERVEUX (SYSTÈME) - Neurobiologie
- [28] Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. Principles of neural science (5th ed.). New York (2013).
- [29] La maladie d'Alzheimer -L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière <https://institutducerveau-icm.org/fr/alzheimer/>
- [30] LA MALADIE DE PARKINSON- L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière <https://institutducerveau-icm.org/fr/parkinson/>
- [31] L'EPILEPSIE - L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière <https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie/>
- [32] LA SCLÉROSE EN PLAQUES - L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière <https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/>
- [33] L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (AVC) - L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière <https://institutducerveau-icm.org/fr/avc/>
- [34] Bergmeyer H-U., Horder M., Rej R. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic activity and concentration of enzymes. (1985)
- [35] Mourot S. Physiologie de la régulation de la glycémie, sémiologie des hypoglycémies, P.6 (2014).
- [36] Berthélémy S. Le bilan hépatique, Actualités Pharmaceutiques, P.59-61 (2015).
- [37] données du laboratoire biochimique de l'ENVA., Thèse pour le doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, P.11 (2010).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [38] Caquet R. Bilirubine. 250 examens de laboratoire, 11ème édition, Elsevier Masson SAS., P. 65-66 (2010).
- [39] Howard C. Thomas et Geoffrey K. Dowdle . "Liver Function Tests: A Guide to their Interpretation" 2001.
- [40] Anonyme . EAL (exploration d'une anomalie lipidique) , medilys site de l'ons le saunier, P.1 (2014).
- [41] Röthlisberger C. Guide de santé cardio-vasculaire .Baisser naturellement le taux de cholestérol, 2ème édition (2009).
- [42] Anonyme. Cholestérol (HDL, LDL, VLDL), Biomnis, Biologie médicale spécialisée (2012).
- [43] Ekoé J.-M., Punthakee Z., Ransom T. Dépistage du diabète de type 1 et de type 2, Canadian Journal of Diabetes 37 (2013).
- [44] Blavy P. Identification des éléments clés du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs, diplôme de docteur de l'institut supérieur des sciences agronomiques, agro-alimentaires, P.23 (2010).
- [45] Durand A. La sixième complication du diabète, Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Université De Bretagne Occidentale, Haute autorité de santé P.21(2012).
- [46] Cornus J. Valeurs usuelles en biochimie : données du laboratoire biochimique de l'ENVA., Thèse pour le doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort P. 11(2010).
- [47] Dugas E. Cours n°12 sémiologie : protéinurie hématurie, P.5 (2012).
- [48] Berthélémy S. Le bilan rénal, Actualités Pharmaceutiques, P 55-58. (2015).
- [49] Sekli-Belaidi F. l'élaboration de microcapteurs spécifiques des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse en .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [50] Hery P. Cœuret diabète, insuffisance coronaire, chapitre 29, Traité de diabétologie, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences, P. 723-728 (2009).
- [51] Archer, rk. The nature of the blood and its disorders. In : Comparative Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6th edition.
- [52] Christine medaille et Alexandra briend-marchal. Guide pratique des analyses biologiques vétérinaires .
- [53] YVES L., YVELINE R. Dictionnaire pharmacocinétique ,Lavoisier. 2007
- [54] TOUITOU Y. Pharmacie-Diplôme d'état d'infirmière.5ème édition Masson. Paris. New Yourk Barcelone. Milan. 340p 1977
- [55] DARDENNE P. Les intoxications les précis du praticien , 433p.
- [56] PAGET M. Pharmacie et thérapeutique. Paracetamol. Carcinogenesis. .
- [57] LECHAT P., LAGIER G., BOITEAU J. Le paracétamol. Thérapie. Vol (5): 551-585p .
- [58] Paracetamol. Pharmacopée Européenne. 5ème ed.
- [59] MALMAISON L. Pharmacologie B P. Classes pharmacologie (cahiers du préparateur en pharmacie) .4 ème édition .15-16 p.
- [60] FOURNIER E. Toxicologie. Ellipses. paris. 848p 1993.
- [61] Professeur Dominique Larrey
- <https://www.deuxiemeavis.fr/pathologie/hepatite-medicamenteuse>
- [62] Rachel Therrien Pharmacist, Bpharm, Msc Unité Hospitalière de recherche et d'enseignement VIH/sida Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
- [63] Professeur CorinneI snard Bagnis
- <https://www.deuxiemeavis.fr/pathologie/nephrotoxicite>
- [64] WOUESSI D. définition technologique du médicament Les solides Comprimés Gélules.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [65] ROCA-VINARDELL A., ORTEGA-ALVARO A., GIBERT-RAHOLA J., MICÓ J. The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen 741-747p. 2003
- [66] TOUITOU Y. Pharmacologie. édition. Masson. Paris. Milan. Barcelone. 1683p. 1995
- [67] RAWLINS M.D., HENDERSON D.B., HIJAB A.R. .Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration.
- [68] Patel M, Taskar KS, Zamek-Gliszczynski MJ: Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites.
- [69] Pan G: Roles of hepatic drug transporters in drug disposition and liver toxicity.
- [70] Jennifer , PharmD, MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego
- [71] Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, et al: Augmented renal clearance in critically ill patients: A systematic review. Clin Pharmacokinet
- [72] Thierry HANNEDOUCHE. Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénale
- [73] Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann. The Pharmacological Basis of Therapeutics
- [74] EPREUVE DE SCIENCES DE BASE - QUESTION N° 24 - PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ANEMIES .
- [75] M. FENEANT-THIBAUT .Service de biochimie du Pr. A. LEGRAND – Hôpital BICETRE – Paris
- [76] ACIDE URIQUE Méthode colorimétrique URICASE Réactif pour le dosage quantitatif de l'acide urique dans le plasma humain et les urines. Biomaghreb
www.biomaghreb.com
- [77] URÉE BERTHELOT Méthode colorimétrique Biomaghreb
www.biomaghreb.com

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[78] ALT NADH Cinétique UV IFCC liquide. Biomaghreb

www.biomaghreb.com

[79] ALT NADH Cinétique UV IFCC liquide. Biomaghreb

www.biomaghreb.com

[81] Isabelle V., journaliste scientifique, Mis à jour par Charline D., Docteur en pharmacie le 11 juillet 2022.

[82] Patsalos. The pharmacokinetic characteristics of levetiracetam .

[83] BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS "Valproate de sodium et fonctions hépatiques et rénales: une revue des données cliniques"

[84] Boeijinga, J. Journal of Clinical Psychopharmacology. Hepatic safety of paroxetine: a review of clinical data . 2005

[85] : BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS

"LEVETIRACETAM EG 500 mg, comprimé pelliculé - Notice patient"

<https://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69429557&typedoc=N](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69429557&typedoc=N)

[86] BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS "

LEVETIRACETAM CRISTERS 1000 mg, comprimé pelliculé sécable - Notice patient "

<https://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67181376&typedoc=N](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67181376&typedoc=N)

[87] VIDAL "Gamme de médicaments LEVETIRACETAM BIOGARAN , lévétiracétam"

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levetiracetam-biogaran-49406.html>

[88] BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS "DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Notice patient"

<https://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60184188&typedoc=N](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60184188&typedoc=N)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[89] VIDAL " Gamme de médicaments DEPAKINE valproate de sodium"

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/depakine-2602.html>

[90] Sante.fr "DEPAKINE 200 mg "

<https://www.sante.fr/medicament/sodium-valproate-de/depakine-5764-mgml-sirop#accordion7>

[91] BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS " PAROXETINE VIATRIS 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Notice patient"

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60546662&typedoc=N>

[92] Levetiracetam-induced neutropenia following traumatic brain injury , Kristen Bunnell, Francesco Pucci , 2015

[93] Kamini Vasudev, Patrick Keown, Ian Gibb, Richard Hamish McAllister-Williams. Hematological effects of valproate in psychiatric patients . 2010 Jun

[94] Pan Zhang, Chen Zhang, Jing Li, Jiyang Han, Xiru Liu & Hui Yang. The physical microenvironment of hematopoietic stem cells and its emerging roles in engineering applications 2019 .

ANNEX

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	TGO >14	TGP >14		TGO-F	TGO-H	TGP-F	TGP-H		UREE >14	CREA >14
2	26.57	19.8		26.57	38.9	29.8	35.7		0.42	10.4
3	29.1	14.25		21	29.1	20	14.25		0.47	7.75
4	22	14		31	23.7	24	25.5		0.55	9.92
5	17	13.9		28	25.5	30.5	23.7		0.43	7.36
6	31	24		29.49	20.42	19.73	21.18		0.39	7.32
7	28	12.8		27.212	27.524	24.806	24.066		0.2	9.37
8	25.5	23.7		3.845786	7.090196	5.169012	7.781759		1.7	6.2
9	38.9	35.7							0.21	7.37
10	32	13.9							0.39	11.7
11	20.42	21.18							1.48	13.11
12	29.49	19.73							0.33	7.73
13	27.270909	19.36							0.59727273	8.93
14	6.0344353	6.8447221							0.50380732	2.1507162

L	M	N	O	P	Q	R	S	T
UREE-F	UREE-H	CREA-F	CREA-H		GB	Hb	GR	PLT
0.55	0.47	9.92	7.75		6.8	11.2	4.25	221
0.39	1.7	7.49	6.2		7.1	12.6	4.42	251
0.39	1.48	7.32	13.11		5.4	14.7	4.22	236
0.43	0.33	7.73	7.63		5.2	10.2	3.45	211
0.42	0.2	10.4	9.37		5.6	12.9	4.38	258
0.436	0.836	8.572	8.812		5	11.3	3.82	209
0.066182	0.699235	1.466789	2.651965		6.81	11.9	3.7	194
					9.68	13.3	2.44	123
					10.1	12	3.66	214
					8.8	14.3	4.66	94
					6.1	11.1	4.1	102
					6.962727	12.31818	3.918182	192.0909
					1.807573	1.39701	0.614635	58.49522

ANNEX

SPSERVICE DU LABORATOIRE BENDJEDA MHENIA
UNITE DES EX

HOPITAL BENDJEDDA MHANIA
 Prénom :
 Nom :
 ID patient :
 ID echant : 004
 Mode : WB
 Heure de l'analyse : 02/04/2024 01:38

NOM : *Beghil* PRENOM : *Youssef* N° : *11* SEXE : *M*

Paramètre	Résultat	Valeur
Glycémie	<i>99</i> g/l	A jeun
Urée sanguin	<i>13</i> g/l	0.10-0.14
Créatinine		07-14
Calcémie		Nné : Enf : 1
CRP	<i>6</i> mg/l	≤ 06 mg/l
Ionogramme	Na = <i>133</i> K = <i>3.68</i> Cl = <i>105.0</i>	03.6-03.8 135-145
Bilirubine totale		≤ 10 mg/l
Bilirubine directe		≤ 03 mg/l

**STAT. [blod] 24/04/02 01:32
 Na 133.5L
 K 3.68
 CI 105.0

01 AVR 2024
 Griffe et signature d

Modules	Résultat	Unité
WBC	8.3	10 ⁹ /L
Lymph#	2.2	10 ⁹ /L
Mid#	0.1	10 ⁹ /L
Gran#	4.0	10 ⁹ /L
Lymph%	35.5	%
Mid%	2.2	%
Gran%	62.5	%
RBC	3.52	10 ¹² /L
HGB	12.2	g/dL
HCT	35.3	%
MCV	100.3	fL
MCH	34.5	pg
MCHC	34.4	g/dL
RDW-CV	13.0	%
RDW-SD	44.9	fL
PLT	145	10 ⁹ /L
MPV	9.6	fL
PDW	18.4	fL
PCT	1.39	mL/L
P-LCC	35	10 ⁹ /L
P-LCR	24.4	%

[Ce rapport s'applique uniquement à l'échantillon analysé correspondant]

EPH ALIA SALAH LABORATOIRE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE (la Clinique Chirurgicale +)

Prénom : mhamdi
 Nom : omor
 ID patient :
 ID echant : 02
 Mode : WB
 Heure de l'analyse : 26-11-2023 10:31

ÉTABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER ALIA SALAH
 Laboratoire de Biologie Médicale (la Clinique Chirurgicale +)
 Prénom : *Mhamdi Omor* Sexe : *M* Age : *45* Se : *M*

**STAT. [blod] 23/11/26 10:05
 ID:02 Na 137.0
 K 4.17
 CI 107.4

Valeurs	Normes	Paramètre	Val
<i>00,82</i>	0.7 - 1.1 g/l	Acide urique	
	H : 7 - 14 mg/l F : 6 - 12 mg/l	Bili Tot :	< 2.5 mg/L
	0.15 - 0.45 g/l	Bili Directe :	207 - 414 UI/l
	85 - 105 mg/l	LDH	H : 38 - 170 UI/l F : 26 - 140 UI/l
	H<38 UI/l F<31 UI/l	CPK	
	H<40 UI/l F<32 UI/l	Amylasémie	22 - 80 UI/l
	35 - 50 g/l	GGT	H : < 55 UI/l F : < 38 UI/l
Na :	135 - 145 mm/l	PAL	< 270 UI/l
K :	3.5 - 4.5 mm/l	FNS	Hb : GB : Plq : <i>On log fiche</i>
Cl :	95 - 105 mm/l	VS	1 ^{ère} H : 2 ^{ème} H :
	70 - 100%	CRP	< 6 mg/l
	< 35 sec	Phosphorémie	25 - 50 mg/l
		Fer sérique	H : 65 - 175 ug/dt F : 40 - 150 ug/dl

Tébessa le : *26/11/23*

[Ce rapport s'applique uniquement à l'échantillon analysé correspondant]

ANNEX

République Algérienne Démocratique et Populaire
 Ministère de la Santé de la Population
 Et de la Réforme Hospitalière
 Hôpital de Tebessa
 Enseignement hospitalier spécialisé
 Gynécobstétrique, pédiatrie,
 Et chirurgie pédiatrique
 Matité obstétrique: Remprado Mhantia

HOPITAL BENDJIDA MEDICAL
 Prénom:
 Nom:
 Prénom:
 Service:

N° de patient: 1004
 N° de chambre: 1004
 N° de dossier: 1004
 Date de l'examen: 2024/02/23

BON D'ANALYSE MEDICALE

BIOCHIMIE		HEMATOLOGIE	
Paramètres	Résultats	Paramètres	Résultats
Glycémie à jeun	0.81 g/l	FNS	FNS
Glycémie PP	501.50 g/l	TP	TP
Urée	0.12 g/l	INR	INR
Creatinine	0.06-11 mg/l	TCK	TCK
cholesterol	0.07-14 mg/l	Fibrinogène	Fibrinogène
Triglycérides	0.04-1.8 g/l	GS	GS
Calcémie	0.85-105 mg/l	Acide urique	Acide urique
	0.15-0.50 g/l	TGO(ASAT)	TGO(ASAT)
	F: 06-11 mg/l	TGP(ALAT)	TGP(ALAT)
	H: 07-14 mg/l	PAL	PAL
	≤02 g/l	Bilirubine totale	Bilirubine totale
	F: 04-1.8 g/l	Bilirubine directe	Bilirubine directe
	H: 035-01.35g/l	Albumine	Albumine
	A: 85-105 mg/l	Protéides totaux	Protéides totaux
	Enf: 100-130mg/l	Na (sod)	Na (sod)
	F: 25-68 mg/l	K (potassium)	K (potassium)
	H: 36-77 mg/l	Cl (chlore)	Cl (chlore)
	≤40 UI/l		
	≤40 UI/l		
	98.00-279 UI/l		
	≤10 mg/l		
	≤03 mg/l		
	35-50 g/l		
	65-80 g/l		

IONOGRAMME

Na (sod)	145 mmol/l
K (potassium)	5.05 mmol/l
Cl (chlore)	115 mmol/l

N° de patient: 1004
 N° de chambre: 1004
 N° de dossier: 1004
 Date de l'examen: 2024/02/23

240 K 4.58
 74 C1 106.2

Griffe et signature du technicien

République Algérienne Démocratique et Populaire
 Ministère de la Santé de la Population
 Et de la Réforme Hospitalière
 Hôpital de Tebessa
 Enseignement hospitalier spécialisé
 Gynécobstétrique, pédiatrie,
 Et chirurgie pédiatrique
 Matité obstétrique: Remprado Mhantia

HOPITAL BENDJIDA MEDICAL
 Prénom:
 Nom:
 Prénom:
 Service:

N° de patient: 1004
 N° de chambre: 1004
 N° de dossier: 1004
 Date de l'examen: 2024/02/23

BON D'ANALYSE MEDICALE

BIOCHIMIE		HEMATOLOGIE	
Paramètres	Résultats	Paramètres	Résultats
Glycémie	0.10-0.50 g/l	FNS	FNS
Urée sanguin	0.07-14 mg/l	TP	TP
Creatinine	0.06-11 mg/l	INR	INR
Calcémie	0.036-5.5mmol/l	TCK	TCK
CRP	135-145mmol/l	Fibrinogène	Fibrinogène
Ionogramme	510 mg/l	GS	GS
Bilirubine totale	503 mg/l	Acide urique	Acide urique
Bilirubine directe	70-100% INR=1	TGO(ASAT)	TGO(ASAT)
FNS ou Hb		TGP(ALAT)	TGP(ALAT)
TP		PAL	PAL
Groupes rHésus		Bilirubine totale	Bilirubine totale
		Bilirubine directe	Bilirubine directe
		Albumine	Albumine
		Protéides totaux	Protéides totaux

IONOGRAMME

Na (sodium)	134-145 mmol/l
K (potassium)	03-505 mmol/l
Cl (chlore)	98-115 mmol/l

N° de patient: 1004
 N° de chambre: 1004
 N° de dossier: 1004
 Date de l'examen: 2024/02/23

240 K 4.58
 74 C1 106.2

Griffe et signature du technicien

ANNEX

LABORATOIRE BENJEDDA MHENIA

UNITE DES EXAMENS EN URGENCE

Prénom: Abdoul N°: SERVICE:
 Nom:
 ID patient:
 ID échant: 005
 Mode: WB
 Heure de l'analyse: 28/01/2024 20:26

Resultat	Valeur
Glucose sanguin	0.1.32 g/l
Créatinine	02.11 mg/l
Calcémie	02.91 mg/l
CRP	07 = 24 mg/l
Ionogramme	Na = K = Cl =
Bilirubine totale	≤ 10 mg/l
..... recte	≤ 03 mg/l
..... g/dl	70-100
..... % / INR
..... RH

Griffe et signature du
 28 JAN 2024

Modules	Resultat	Unité
WBC	12.4	10 ⁹ /L
Lymph#	4.2	10 ⁹ /L
Mid#	0.7	10 ⁹ /L
Gran#	7.5	10 ⁹ /L
Lymph%	33.7	%
Mid%	5.9	%
Gran%	60.4	%
RBC	4.93	10 ¹² /L
HGB	6.8	g/dL
HCT	20.3	%
MCV	50.4	fL
MCH	17.8	pg
MCHC	30.0	g/dL
RDW-CV	17.8	%
RDW-SD	36.1	fL
PLT	193	10 ⁹ /L
MPV	9.1	fL
PDW	15.5	fL
PCT	1.75	mL/L
P-LCC	51	10 ⁹ /L
P-LCR	26.5	%

STAT 24/01/2024
 1311
 STAT 24/01/2024

EPH ALIA SALAH LABORATOIRE

Prénom: Nom:
 ID patient: 04 ID échant: WB
 Mode: WB
 Heure de l'analyse: 23-11-2023 10:19

Na 118.2 K 3.70 Cl 84.8

Norm	Modules	Resultat	Unité
0.7 - 1.1	WBC	3.4	10 ⁹ /L
	Lymph#	0.4	10 ⁹ /L
	Mid#	0.2	10 ⁹ /L
H: 7 - 1.1 F: 6 - 1.1	Gran#	2.8	10 ⁹ /L
0.15 - 0.0	Lymph%	11.1	%
	Mid%	5.7	%
85 - 101	Gran%	83.2	%
H < 38 F < 31	RBC	2.73	10 ¹² /L
H < 40 F < 32	HGB	6.8	g/dL
35 - 5	HCT	22.2	%
135 - 14	MCV	81.3	fL
3.5 - 4.1	MCH	24.9	pg
95 - 10	MCHC	30.6	g/L
70 - 1	RDW-CV	14.3	%
< 35	RDW-SD	40.9	fL
	PLT	269	10 ⁹ /L
	MPV	10.3	fL
	PDW	16.0	fL
	PCT	2.78	mL/L
	P-LCC	82	10 ⁹ /L
	P-LCR	0.305	%

STAT 24/01/2024
 1311
 STAT 24/01/2024

Griffe et signature du
 23.11.2023

ANNEX

Patient N°:

Age:an Homme Femme

➤ Pathologie:
Depuis quand:.....

Medicaments:.....
.....
.....
.....

➤ Effets indésirables :

Non
Oui Depuis quand:
.....

➤ Autre maladie :.....
.....
.....

Médicaments :.....
.....

