

NOUVEAUX CAHIERS DE L'INFIRMIÈRE

sous la direction de

Léon Perlemuter - Jacques Quevauvilliers - Gabriel Perlemuter - Béatrice Amar - Lucien Aubert - Laurence Pitard

Pharmacologie

SOINS INFIRMIERS



A.-V. Faure
M. Fontaine
B. Herlin
P. Jolliet



Nouvelle édition
tout en couleurs

avec à l'intérieur
un cahier d'entraînement

26

MASSON

Copyrighted material

Hidden page

Hidden page

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

- L'INFIRMIER(E) ET LES SOINS PALLIATIFS. « Prendre soin » : éthique et pratiques, par la SFAP. Collège soins infirmiers. Collection *Savoir et pratique infirmière*. 2005, 3^e édition, 264 pages.
- LE MATÉRIEL DE MAINTIEN À DOMICILE, par J. CALLANQUIN, C. CAMUZEUX, P. LABRUDE. Collection *Abrégés de Pharmacie*. 2001, 2^e édition, 296 pages.
- INITIATION À LA CONNAISSANCE DU MÉDICAMENT, par J.-M. AIACHE, S. AIACHE, R. RENOUX. Collection *Abrégés de Pharmacie*. 2001, 4^e édition, 352 pages.
- PHARMACOLOGIE. Diplôme d'État d'infirmier(e), par Y. TOUITOU. 2007, 11^e édition, 416 pages.
- S'ENTRAÎNER AU CALCUL DE DOSES ET DE DÉBITS MÉDICAMENTEUX, par D. RISPAIL, A. VIAUX. 2007, 2^e édition, 160 pages.
- PHARMACOLOGIE, par M. MOULIN. Collection *Abrégés de Médecine*. 2000, 2^e édition, 856 pages.
- THÉRAPEUTIQUES MÉDICALES NON MÉDICAMENTEUSES, par C. BOISSIER, J.-L. GUILMOT. 1998, 320 pages.
- DICIONNAIRE MÉDICAL DE L'INFIRMIÈRE, par J. QUEVAUVILLIERS, L. PERLEMUTER, G. PERLEMUTER et coll. 2005, 7^e édition, 1176 pages.
- DICIONNAIRE MÉDICAL DE POCHÉ, par J. QUEVAUVILLIERS. 2005, 528 pages.
- FICHES DE SOINS, par P. HALLOUËT, J. EGGERS, E. MALAQUIN-PAVAN. 2004, 644 pages.
- GUIDE PRATIQUE DE L'INFIRMIÈRE, par L. PERLEMUTER, G. PERLEMUTER. 2006, 1536 pages.

NOUVEAUX CAHIERS DE L'INFIRMIÈRE

sous la direction de

L. PERLEMUTER
Professeur des universités

J. QUEVAUVILLIERS
Professeur émérite

G. PERLEMUTER
*Professeur des universités
Praticien hospitalier*

B. AMAR
Cadre infirmier-formateur

L. AUBERT
Directeur d'école paramédicale

L. PITARD
Cadre de santé

26

avec à l'intérieur un
« cahier
d'entraînement »

Pharmacologie

Brigitte HERLIN

*Cadre de santé formateur
IFSI Versailles*

Martine FONTAINE

*Cadre supérieur de santé
IFSI Pontoise*

Ariane-Valérie FAURE

*Docteur en chirurgie dentaire
Interne en médecine générale*

Pascale JOLLIET

*Professeur des universités,
praticien hospitalier, CHU Nantes*

Avec la collaboration de :

Armand GARIOUD, interne des hôpitaux.

Éric CHAMBRAUD, pharmacien, praticien hospitalier, CH Pontoise

Marie-Noëlle COUSIN, interne des hôpitaux.

3^e édition



ELSEVIER
MASSON

This One



HRU9-PWB-8ET8

Copyrighted material



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique, qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisations de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle par quelque procédé que ce soit des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2007 Elsevier Masson S.A.S.-Tous droits réservés.

ISBN : 978-2-294-07689-3

ELSEVIER MASSON S.A.S

62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-Les-Moulineaux Cedex

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Table des matières

Avant-propos de la collection	V
Préface	VII
Liste des abréviations	VIII

Première partie PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

1. Généralités sur le médicament	3
<i>Définition juridique du médicament</i>	<i>3</i>
<i>Classification des médicaments selon leur mode de fabrication</i>	<i>3</i>
Spécialité pharmaceutique	3
Définition juridique (3) — Mentions obligatoires (3) — Dénomination d'un médicament (4) —	
Notion de médicament générique (4) — Droit de substitution (5)	
Préparation magistrale	5
Définition juridique (5) — Médicaments officinaux (5) — Définitions juridiques (5)	
Préparations hospitalières	5
<i>Origine des médicaments</i>	<i>6</i>
2. Développement du médicament : essais cliniques	7
<i>Déroulement des essais cliniques</i>	<i>7</i>
Phase I	7
Objectifs (7) — Méthodologie (7)	
Phase II	7
Objectifs (7) — Méthodologie (8)	
Phase III	8
Objectifs (8) — Méthodologie (8)	
Phase IV	8
Objectifs (8) — Méthodologie (9)	
<i>Réglementation</i>	<i>9</i>
Autorisation de mise	
sur le marché (AMM) (9) — Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (9) — Médicaments	
à prescription restreinte (9) — La loi Huriet (10)	
<i>Rôle de l'infirmier(e) diplômé(e) d'État¹</i>	<i>12</i>
Consentement aux soins	12
Participation à la recherche	12
3. Pharmacodynamie et pharmacocinétique	13
Notions de pharmacodynamie	13
Principales cibles de l'action d'un médicament	13

Définition d'un récepteur (13) — Localisation (13)	
Paramètres conditionnant l'activité d'un médicament	14
Notion de relation dose-effet	15
Notions de pharmacocinétique	15
Absorption	15
Absorption après administration par voie orale (15) — Absorption après administration par d'autres voies (16)	
Distribution	16
Fixation aux protéines plasmatiques (16) — Pénétration tissulaire (16)	
Élimination	17
Excrétion (17) — Biotransformation (18)	
4. Classification des médicaments et réglementation	21
Classification des médicaments	21
Liste I (21) — Liste II (21) — Stupéfiants (21) — Psychotropes (21) — Médicaments d'exception (21) — Médicaments soumis à prescription restreinte (22) — Médicaments soumis à prescription restreinte et d'exception (22)	
Réglementation concernant les substances vénéneuses	22
Règle commune à tous les médicaments vénéneux	22
Règles particulières	23
Listes I et II (23) — Stupéfiants (23)	
Réglementation concernant certains psychotropes	23
5. Organisation de la dispensation du médicament à l'hôpital	25
Dispensation des médicaments aux patients hospitalisés	25
Distribution globale	25
La commande de médicament (25) — L'armoire de service ou dotation (25) — Les inconvénients (25)	
Dispensation nominative	25
Ordonnance (25) — Dispensation (25) — Délivrance globale individuelle/dotation d'urgence (25) — Rôle de l'infirmier(e) (26) — Rythme (26) — Dispensation centralisée et décentralisée (26)	
Aspect juridique de la dispensation du médicament à l'hôpital	26
Prescription	26
Dispensation et administration des médicaments	26
Détention et étiquetage des médicaments	27
Détention des médicaments (27) — Étiquetage des médicaments (27)	
Cas particulier des stupéfiants	27
Dispensation de médicaments aux patients ambulatoires	28
Rôle de l'infirmier(e)	28
Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 (29) — Principes à respecter lors de l'application d'une prescription (29) — La loi et l'infirmier(e) : quelles sont ses responsabilités ? (29)	
6. Voies d'administration des médicaments	31
Voie orale	31
Présentation	31

Quelques questions	31
<i>Comment masquer un mauvais goût ? (31) — Peut-on mélanger un médicament au lait du biberon ? (32) — Peut-on faire boire une préparation injectable ? (32)</i>	
Voies transmuqueuses	32
Voie buccale	32
Voie rectale	33
Voie vaginale	33
Voies aériennes supérieures et ORL	34
Voie nasale (34) — Voie auriculaire (34) — Voie bucco-pharyngée (35)	
Voie oculaire	35
Voie pulmonaire	35
Voies cutanée et percutanée	37
Pommades, crèmes, gels	37
Systèmes transdermiques	38
Voie parentérale	39
Voie sous-cutanée	39
Voie intradermique	39
Voie intramusculaire	40
Voie intraveineuse	41
<i>Injection intraveineuse (41) — Cathétérisme endoveineux (42) — Perfusion (42) — Ponction épicrânienne (46) — Voies d'abord centrales (46)</i>	
Autres voies d'administration parentérale	46

Deuxième partie

LES GRANDES CLASSES DE MÉDICAMENTS

Introduction	51
<i>L'infirmier(e) et la distribution des médicaments</i>	51
Préparation de la distribution (hôpital)	51
Principales causes d'erreur	51
<i>Lors de la préparation (51) — Lors de l'administration (52) — Surveillance thérapeutique (52)</i>	
<i>Objectifs du traitement (52) — Mise en place de la surveillance (52) — Dépistage des effets secondaires (52) — Conseils au patient (52)</i>	
Rôle éducatif de l'infirmier(e)	52
<i>Les fiches de prescription</i>	53
7. Antibiotiques et antituberculeux	55
<i>Antibiotiques</i>	55
Présentation générale	55
Choix de l'antibiotique	55
<i>Modalités d'utilisation (55) — Surveillance d'une antibiothérapie (56) — Contre-indications sur des terrains particuliers (56)</i>	
Les grandes familles d'antibiotiques	56
<i>Aminosides (56) — Bêta-lactamines (58) — Cyclines (59) — Fosfomycine (Fosfocine, Monuril, Uridoz) (59) — Acide fusidique (Fucidine) (60) — Glycopeptides (60) — Imidazoles non antifongiques (60) — Macrolides - Lincozamides - Synergistines (61) — Sulfamides</i>	

et associations sulfamidées (62) — Nitrofuranes (62) — Phénicolés (63) — Polypeptides (63) — Quinolones (63) — Oxazolidone (64)	
Antituberculeux	70
Généralités sur la conduite du traitement	70
Médicaments utilisés	70
Rifampicine (70) — Isoniazide (INH) (70) — Éthambutol (71) — Pyrazinamide (71) — Rifabutine (71)	
8. Médicaments du Sida et antiviraux	77
Médicaments du Sida	77
Principes du traitement	77
Inhibiteurs de transcriptase inverse : analogues nucléosidiques	77
Mécanisme d'action	77
Zidovudine (ZDV ou AZT - Rétrovir) (77) — Didanosine (DDI - Videx) (78) — Lamivudine (3TC - Epivir) (78) — Stavudine (d4T - Zerit) (78) — Zalcitabine (ddC - Hivid) (78) — Association d'abacavir + lamivudine + zidovudine (Trizivir) (78) — Emtricitabine (Emtriva) (78) — Tenofovir disoproxil fumarate (Viread) (79)	
Inhibiteurs de transcriptase inverse : analogues non nucléosidiques	79
Mécanisme d'action	79
Inhibiteurs de protéases	79
Mécanisme d'action	79
Ritonavir (Norvir) (79) — Indinavir (Crixivan) (80) — Saquinavir (Invirase, Fortovase) (80) — Nelfinavir (Viracept) (80) — Abacavir (Ziagen) (80) — Nouveaux inhibiteurs de protéase (80) — Inhibiteur de fusion/enfuvirtide (Fuzeon) (80)	
Problème des résistances	80
Recommandations de prise en charge après exposition	81
Autres antiviraux	81
Antiviraux proposés dans les infections à cytomégalovirus (81) — Antiviraux antihépatiques (81)	
9. Antifongiques	85
Généralités	85
Les mycoses superficielles (85) — Les mycoses cutanéo-muqueuses (85) — Les mycoses profondes ou viscérales (85)	
Éducation du patient	85
Médicaments	86
Amphotéricine B (Fungizone) (86) — Flucytosine (Ancotil) (86) — Griséofulvine (Griséfuline, Fulcine) (86) — Nystatine (Mycostatine) (86) — Dérivés imidazolés (86) — Terbinafine (Lamisil) (87)	
10. Médicaments de l'appareil cardio-vasculaire	91
Médicaments de l'insuffisance cardiaque	91
Cardiotoniques inotropes positifs	92
Digitaliques (92) — Amines sympathomimétiques (93) — Inhibiteurs des phosphodiestérase (94)	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	94
Effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (94) — Surveillance infirmière (94)	
Diurétiques	95
Rappel physiologique	95
Filtration (95) — Réabsorption tubulaire (96) — Sécrétion tubulaire (96)	

Mécanisme d'action des diurétiques et classification	96
Indications des diurétiques	97
Effets indésirables, surveillance du traitement et interactions médicamenteuses	98
Effets indésirables (98) — Surveillance infirmière (99) — Interactions médicamenteuses (99)	
Antiangineux	99
Dérivés nitrés	99
Indications (100) — Surveillance infirmière (100)	
Bêta-bloquants	100
Antagonistes calciques	101
Effets des antagonistes calciques (101) — Classification (101) — Surveillance infirmière (103)	
— Conseils au patient (103)	
Activateurs des canaux potassiques	103
Effets des activateurs des canaux potassiques (103) — Deux médicaments	
et leurs indications (103)	
Antihypertenseurs	103
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	106
Dihydralazine	108
Antiarythmiques	108
Antiarythmiques de classe I	108
Antiarythmiques de classe IA (108) — Antiarythmiques de classe IB (108) — Antiarythmiques	
de classe IC (108)	
Antiarythmiques de classe II	109
Antiarythmiques de classe III	109
Antiarythmiques de classe IV	109
Conseils et éducation du patient	116
11. Médicaments de l'appareil respiratoire	119
Médicaments de l'asthme	119
Bronchodilatateurs bêta-2-mimétiques	119
Glucocorticoïdes	119
Théophylline	120
Anticholinergiques	120
Cromones	120
Antileucotriènes	121
Conseils au patient	121
Éducation du patient	121
Antitussifs et fluidifiants bronchiques	121
Antitussifs centraux opiacés	121
Dépresseurs du centre de la toux non opiacés	121
Expectorants-fluidifiants	121
12. Médicaments agissant par l'intermédiaire du système nerveux autonome	127
Médicaments agissant sur le système nerveux sympathique	127
Médicaments dont les effets résultent de leur liaison aux récepteurs	
du système sympathique	128
Médicaments sympathomimétiques alpha (129) — Médicaments sympathomimétiques bêta (130)	
— Médicaments sympatholytiques alpha (131) — L'urgence hypertensive (133) — Médicaments	
sympatholytiques bêta (133)	
Médicaments sympathomimétiques ou sympatholytiques indirects	134
Médicaments sympathomimétiques indirects (134) — Médicaments sympatholytiques indirects (135)	

Médicaments agissant sur le système nerveux cholinergique ou parasympathique	135
Médicaments parasympathomimétiques	136
Médicaments parasympathomimétiques directs (136) — Médicaments parasympathomimétiques indirects : inhibition de l'acétylcholinestérase (136) — Médicaments parasympatholytiques directs (136)	
13. Médicaments du système nerveux central	143
Antiépileptiques	143
Physiopathologie de l'épilepsie et modes d'action des antiépileptiques	143
Physiopathologie (143) — Principaux modes d'action des antiépileptiques (143)	
Principaux effets indésirables et interactions des antiépileptiques	144
Phénobarbital (Gardénal, Apaxonal) (144) — Carbamazépine (Tégritol) (144) — Phénytoïne (Di-Hydán) (145) — Acide valproïque (Dépakine) (145)	
Antiépileptiques récents	145
La prévention	147
Antiparkinsoniens	147
Levodopa (L-dopa) et inhibiteur de la décarboxylase (148) — Agonistes dopaminergiques (149) — Potentialisateurs de la Dopa = IMAO sélectif séléline (Déprényl) (149)	
Anticholinergiques centraux	150
Hypnotiques anxiolytiques	150
Benzodiazépines	150
Pharmacodynamie (150) — Pharmacocinétique (150) — Règles d'utilisation (150)	
Autres anxiolytiques	151
Carbamates (151) — Antihistaminiques sédatifs (151) — Buspirone (Buspar) (151)	
Antidépresseurs-thymorégulateurs	152
Classification des antidépresseurs	152
Effets indésirables et surveillance des antidépresseurs	153
Effets indésirables (153) — Interactions médicamenteuses (154) — Indications (154) — Surveillance infirmière (154)	
Régulateurs de l'humeur	154
Spécialités à base de lithium-dosage plasmatique (155) — Surveillance infirmière (155) — Interactions (156)	
Neuroleptiques	156
Récepteurs impliqués dans les effets thérapeutiques et secondaires	156
Surveillance infirmière	158
Syndrome extrapyramidal (158) — Dyskinésies tardives (158) — Syndrome malin des neuroleptiques (158) — Interactions médicamenteuses (159)	
Antimigraineux	159
Deux types de médicaments de la migraine (159) — Les médicaments de la crise de migraine (159)	
14. Médicaments de la douleur	169
Antalgiques centraux et périphériques	169
Classifications des antalgiques	169
Classification historique (169) — Classification de l'OMS (171)	
Effets pharmacologiques des antalgiques centraux	171
Effets morphiniques (171) — Particularités des agonistes partiels et des agonistes/antagonistes (172) — Réglementation (172) — Surveillance infirmière (172)	

Effets pharmacologiques des antalgiques périphériques	172
<i>Paracétamol (173) — Aspirine et AINS utilisés comme antalgiques (174) — Phénacétine, floctafénine, noramidopyrine (174)</i>	
Prise en charge de la douleur par l'infirmier(e)	175
15. Anesthésiques	183
Anesthésiques généraux	183
Anesthésiques inhalés	183
Anesthésiques injectés	183
<i>Barbituriques (183) — Benzodiazépines (183) — Étomidate (Hypnomidate) (184) — Kétamine (Kétalar) (184) — Propofol (Diprivan) (184) — Opioides (184)</i>	
Anesthésiques locaux	184
Anesthésiques injectables	184
<i>Préparations disponibles (184) — Effets indésirables (184) — Surveillance infirmière (184)</i>	
Anesthésiques locaux de surface	184
16. Médicaments des pathologies ostéo-articulaires	187
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	187
Mécanisme d'action	187
Effets indésirables	187
Interactions	188
Surveillance	189
Les complications graves	189
Glucocorticoïdes	189
Mécanisme d'action	189
Effets pharmacologiques thérapeutiques et indésirables	190
<i>Effet anti-inflammatoire (190) — Effet immunodépresseur et antiallergique (190) — Effets métaboliques généraux (190) — Freinage hypophysaire (190) — Effets indésirables (190) — Indications (192)</i>	
Contre-indications et surveillance	192
<i>Contre-indications (192) — Surveillance infirmière (192) — Voies locales non dénuées de risques (193)</i>	
Médicaments spécifiques des pathologies inflammatoires	194
Médicaments de la polyarthrite rhumatoïde	194
Médicaments de l'arthrose	195
<i>Inhibiteurs de l'interleukine 1 (195) — Traitements symptomatiques de l'arthrose (195)</i>	
Médicaments de la goutte	195
<i>Colchicine (195) — Hypo-uricémiants (196)</i>	
Médicaments de l'os	196
Médicaments de l'ostéoporose	196
<i>Le traitement hormonal substitutif (THS) (196) — Le calcium (197) — Les biphosphonates (197) — Modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (SERM) (197)</i>	
Médicaments de l'ostéomalacie	199
<i>Vitamine D (199)</i>	
Médicaments de la maladie de Paget	199
<i>Les biphosphonates (199) — La calcitonine (199)</i>	

17. Anticancéreux	205
<i>Classification en fonction des mécanismes d'action des anticancéreux</i>	205
Antimétabolites	205
Antifolates (205) — Analogues des bases puriques (206) — Analogues des bases pyrimidiques (206) — Divers (206)	
Médicaments agissant directement sur l'ADN	206
Agents alkylants (206) — Agents intercalants (206) — Agents scindants (206)	
Médicaments agissant sur les fonctions cellulaires	207
Alcaloïdes de la pervenche (207) — Épipodophyllotoxines (207) — Antiprotéines (207)	
Hormonothérapie	207
Antioestrogènes (207) — Agonistes de la LH-RH (207) — Antiandrogènes (207)	
Immunothérapie	207
<i>Effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses</i>	208
Toxicités aiguës	208
Toxicité hématologique (208) — Immunosuppression (208) — Toxicité digestive (208) — Toxicité rénale (208) — Toxicité cutanée (208) — Neurotoxicité (209) — Autres (209)	
Toxicités chroniques	209
Surveillance infirmière	209
18. Immunothérapie	215
<i>Immunosuppresseurs utilisés en transplantation</i>	215
Ciclosporine A (Sandimmun, Néoral) (215) — Tacrolimus (Prograf) (215) — Mycophénolate mofétil (Cellcept) (215) — Rapamycine (Sirolimus) (215) — Azathioprine (Imurel) (215)	
<i>Immunostimulants</i>	216
Composés de synthèse	216
Bacille de Calmette-Guérin (BCG)	216
Immunoglobulines humaines	216
Dérivés obtenus par génie génétique	217
Facteurs de croissance (217) — Interférons (217) — Interleukine-2 (Proleukin) (217)	
<i>Vaccins</i>	217
19. Médicaments des troubles endocriniens et métaboliques	219
<i>Hormones hypothalamo-hypophysaires</i>	219
Hormones hypothalamiques	219
Somatostatine (219) — Gonadoreline (LH-RH) (219) — Thyrolibérine (TRH) (219)	
Hormones anté-hypophysaires	219
Corticotrophine (ACTH) (219) — Thyroestimuline (TSH) (219) — Gonadostimulines (FSH et LH) (219) — Somatohormone, hormone de croissance, somatotropine ou GH ou STH (219) — Prolactine (220)	
Hormones post-hypophysaires	220
Hormone antidiurétique (ADH) (220) — Oxytocine (220)	
<i>Médicaments du diabète</i>	220
Insuline	222
Sécrétion physiologique de l'insuline (222) — Effets de l'insuline (223) — Préparations disponibles (223)	
Hypoglycémiant oraux	225

<i>Sulfamides hypoglycémisants (225) — Biguanides (voir Fiche, page 243) (226) — Inhibiteurs des alpha-glucosidases (226) — Répaglinides (226) — Autres molécules (227)</i>	
Médicaments des dysthyroïdies	231
Hormones thyroïdiennes	231
Molécules unifiées (231) — Surveillance infirmière (231)	
Médicaments antithyroïdiens de synthèse	231
Hormones sexuelles et antihormones	232
Anabolisants androgéniques	232
Antiandrogènes	232
Cyproterone (232) — Flutamide (Eulexine) et nilutamide (Anandron) (232) — Finastéride (Chibro-Proscar) (232)	
Œstrogènes et progestatifs	233
Œstrogènes (233) — Progestatifs (233) — Contraceptifs œstroprogestatifs (233)	
Vitamines	234
Vitamines hydrosolubles	234
Vitamines liposolubles	235
Surveillance (235) — Indications des vitamines (235)	
Hypolipémiants	235
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	236
Résines échangeuses d'ions	236
Fibrates	237
Acide nicotinique	237
Huile de poisson	237
Ezetimibe	238
Association ezetimibe-simvastatine	238
Surveillance infirmière et conseils aux patients	238
20. Médicaments de l'hémostase	245
Rappel physiologique	245
Mécanismes de l'hémostase	246
Mécanismes inhibiteurs de la coagulation	246
Inhibiteurs de l'hémostase (246) — Fibrinolyse (246)	
Médicaments anticoagulants	247
Héparines	247
Héparines non fractionnées (247) — Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (248) — Modalités de relais par les anticoagulants anti-vitamine K (AVK) (249) — Modalités d'injection (249)	
Antivitamines K (AVK)	249
Principaux médicaments (249) — Indications et contre-indications (250) — Interactions médicamenteuses (250) — Surveillance infirmière (250)	
Vitamine K	251
Indications	251
Surveillance	251
Thrombolytiques	251
Médicaments et mode d'action	251
Effets indésirables et surveillance	251
Anticoagulants récents	252
Administration	252
Surveillance biologique	252
Surveillance de la numération plaquettaire (252) — Effets indésirables (252)	

Antiagrégants plaquettaires	253
Inhibition de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2	253
Aspirine (253) — Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (253)	
Inhibiteurs de la fixation de l'ADP	253
21. Médicaments de l'appareil digestif	257
Médicaments des ulcères	257
Antisécrétoires	257
Inhibiteurs de la pompe à protons (figure 21.2) (257) — Antihistaminiques H2 (258)	
Éradication de l' <i>Helicobacter pylori</i>	258
Protecteurs de la muqueuse gastrique	259
Sucralfate (259) — Prostaglandines (259)	
Surveillance	259
Antiacides	260
Modificateurs de la motricité digestive et antiémétiques	260
Stimulants de la motricité	260
Parasympathomimétiques (260) — Antagonistes dopaminergiques périphériques (260) —	
Antihistaminiques H1 et parasympatholytiques (260) — Antisérotoninergiques 5HT3 (260)	
Inhibiteurs de la motricité – antispasmodiques	260
Laxatifs	261
Laxatifs de lest	261
Mucilages et fibres (261) — Laxatifs osmotiques (261)	
Laxatifs stimulants ou irritants	261
Laxatifs lubrifiants	261
22. Antiallergiques	263
Les antihistaminiques H1	263
Rappel physiopathologique	263
Effets thérapeutiques et indésirables	263
Surveillance infirmière	263
Conseils au patient	264
 Cahier d'entraînement	267
 Glossaire	285
 Index	293

Sommaire des fiches

PROTOCOLE DE SOINS

MODALITÉS PRATIQUES D'INJECTION DANS UNE CHAMBRE IMPLANTABLE	47-48
SURVEILLANCE LOCALE APRÈS POSE DE CHAMBRE IMPLANTABLE	48

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT EN CHIMIOTHÉRAPIE – HAUT RISQUE INFECTIEUX	211
---	-----

DÉMARCHE INFIRMIÈRE

MODALITÉS D'INSTILLATION DE GOUTTES	34
MODALITÉS DE RÉALISATION D'UN LAVAGE D'OREILLE	35
MODALITÉS DE L'INSTILLATION OCULAIRE	36
MODE D'EMPLOI ET SITES D'INJECTION DE L'INSULINE	40
PRATIQUE DES TESTS TUBERCULINIQUES	41

MODALITÉS PRATIQUES DE L'INJECTION INTRAMUSCULAIRE	42
MODALITÉS PRATIQUES DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE	43
MODALITÉS PRATIQUES DE LA POSE DE CATHÉTER	44
MODALITÉS PRATIQUES DE LA POSE DE CATHÉTER PÉRIPHÉRIQUE	45
TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	216
ÉDUCATION DU DIABÉTIQUE	226

PHARMACOLOGIE

AMINOSIDES	65
AMIKACINE (AMIKLIN)	66
PÉNICILLINES	67
VANCOMYCINE (VANCOCINE)	68
CÉPHALOSPORINE CEFTRIAXONE (ROCÉPHINE)	68
MACROLIDES	69
SULFAMIDES ANTIBACTÉRIENS	70
ISONIAZIDE (RIMIFON)	73
RIFAMPICINE (RIFADINE, RIMACTAN)	74
ETHAMBUTOL (DEXAMBUTOL, MYAMBUTOL)	74
PYRAZINAMIDE (PIRILÈNE)	75
ANTIRÉTROVIRAUX	82-83
AMPHOTÉRICINE B (FUNGIZONE)	87-88
AMPHOTÉRICINE B LIPOSOMALE (AMBISOME)	87-88
FLUCYTOSINE (ANCOTIL)	88
GRISÉOFULVINE (GRISÉFULVINE)	89
KÉTOCONAZOLE (NIZORAL)	89
TEBINAFINE (LAMISIL)	89
INHIBITEURS CALCIFIQUES	102
DIGOXINE (DIGOXINE NATIVELLE)	110
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION	111
FUROSÉMIDE (LASILIX)	112
NICARDIPINE (LOXEM)	112
INHIBITEURS CALCIFIQUES	113
DÉRIVÉS NITRITÉS D'ACTION IMMÉDIATE PAR VOIE PERLINGUALE (TRINITRINE SIMPLE)	114

TRINITRINE (CORDIPATCHE, DIAFUSOR, DISCOTRINE, EPINITIL, NITRIDERM TTS, TRINIPATCH)	114
TRINITRINE PERCUTANÉE EN DISPOSITIF TRANSDERMIQUE ADHÉSIF DOSÉ À 5 MG, 10 MG, 15 MG (NITRIDERM TTS, DISCOTRINE, DIAFUSOR, CORDIPATCH, TRINIPATCH)	114
ANTIANGINEUX DIVERS : TRIMÉTAZIDINE (VASTAREL)	114
ISOSORBIDE DINITRATE (RISORDAN, LANGORAN) ET ISOSORSIDE MONONITRATE (MONICOR LP)	115
SYDNONIMES : MOLSIDOMINE (CORVASAL)	115
NICORANDIL (ADANCOR, IKOREL)	115
ANTIANGINEUX DIVERS	115
CARVÉDILOL (KRÉDEX)	116
BISOPROLOL (DÉTENSIEL, CARDENSIEL, SOPROL)	116
TARTRATE DE MÉTOPROLOL (LOPRESSOR, SELOKEN)	117
LOSARTAN (COZAAR)	117
VALSARTAN (TAREG)	117
IRBÉSARTAN (APROVEL)	117
SALBUTAMOL (VENTOLINE)	122
BÉTA-2-MIMÉTIQUES	123
ANTIASTHMATIQUES : BRONCHODILATEURS ANTICHOLINERGICIQUES	124
ANTIASTHMATIQUES EN ASSOCIATION	124
ANTIASTHMATIQUES : CORTICOIDES EN AÉROSOLS	125
ANTIASTHMATIQUE : CROMONES	125
ANTIASTHMATIQUE : ANTILEUCOTRIÈNES ..	125

PROPRANOLOL (AVLOCARDYL)	138	CLOMIPRAMINE (ANAFRANIL)	164
ANTIHYPERTENSEURS D'ACTION CENTRALE :		ANTIDÉPRESSEURS 3	165-166
CLONIDINE (CATAPRESSAN)	139	NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES	167
MÉTHYLDOPA (ALDOMET)	139	ANTIMIGRAINEUX	168
MOXONIDINE (PHYSIOTENS)	140	ANTALGIQUES OPIACÉS	176
RILMÉNIDINE (HYPERIUM)	140	FSULFATE DE MORPHINE (MOSCONTIN)	177
TAMSULOSINE (JOSIR, OMIX)	140	PROPACÉTAMOL (PRO-DAFALGAN)	177
PRAZOSINE (MINIPRESS, ALPRESS LP)	141	DUROGÉSIC PATCH	181
URADIPIL (EUPRESSYL, MEDIATENSYL)	141	ANTI-INFLAMMATOIRES	
ANTICHOLINÉSTÉRASIQUES UTILISÉ		NON STÉROÏDIENS	202
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER :		PREDNISON (CORTANCYL)	203
DONÉPÉZIL (ARICEPT)	142	CISPLATINE (CISPLATYL)	210
RIVASTIGMINE (EXELON)	142	DU RIMONABANT (ACOMPLIA)	219
GALANTAMINE (RÉMINIL)	142	INSULINES	240
TRAITEMENT DE LA CRISE PAR		SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS (SH)	241
LE CLONAZÉPAM (RIVOTIL),		GLIBENCLAMIDE (DAONIL)	242
FAMILLE DES BENZODIAZÉPINES	144	BIGUANIDES	243
NORMOTHYMIQUE OU		STATINES	244
THYMORÉGULATEUR : LITHIUM	155	HÉPARINES	254
SEL DE SODIUM DE L'ACIDE		DALTÉPARINE SODIQUE (FRAGMINE)	255
VALPROÏQUE (DÉPAKINE)	160	FLUINDIONE (PRÉVISCAM)	255
HYPNOTIQUES	161	ANTIVITAMINES K	256
BENZODIAZÉPINES	162	OMÉPRAZOLE (MOPRAL)	262
ANTIDÉPRESSEURS 1	163		

Première partie
**PHARMACOLOGIE
GÉNÉRALE**

Hidden page

Définition juridique du médicament

Selon l'article L511 du Code de la santé publique (CSP), on entend par médicament toute substance, ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives¹ à l'égard des maladies humaines ou animales², ainsi

que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical³ ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques⁴.

En revanche, les désinfectants locaux ne sont pas des médicaments.

1. Les vaccins et les sérums sont des médicaments.

2. Les médicaments vétérinaires sont inclus dans cette définition.

3. Les opacifiants utilisés en radiologie sont des médicaments.

4. Les œstroprogestatifs (pilule) sont des médicaments.

Classification des médicaments selon leur mode de fabrication

Il est possible de distinguer quatre types de médicaments selon leur mode de fabrication :

- la spécialité pharmaceutique;
- la préparation magistrale;
- les médicaments officinaux (préparation officinale/produits officinaux divisés);
- les préparations hospitalières.

Son conditionnement est identique pour toutes les unités. Un certain nombre de mentions doivent y figurer.

LA DÉNOMINATION SPÉCIALE est un nom commercial (voir *Dénomination d'un médicament*, page 4).

IL EXISTE ENVIRON 8 000 SPÉCIALITÉS COMMERCIALISÉES EN FRANCE. Elles représentent aujourd'hui la majorité des prescriptions médicamenteuses et sont détenues et délivrées par le pharmacien (ou le préparateur) dans les pharmacies d'officine en ville ou dans les pharmacies à usage interne à l'hôpital.

Spécialité pharmaceutique

■ Définition juridique (art. L511-1)

LA SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE concerne tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une **dénomination spéciale**. Elle est préparée **industriellement** par des laboratoires pharmaceutiques, en grande série, selon des règles de fabrication qui suivent les bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF) avec un **contrôle strict** (n° de lot de fabrication).

Une spécialité ne peut être commercialisée (ou distribuée à titre gratuit) que si elle bénéficie d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM).

■ Mentions obligatoires

Ces mentions doivent apparaître sur le conditionnement extérieur d'une spécialité pharmaceutique et être inscrites de manière lisible, clairement compréhensible et indélébile.

Elles incluent :

- la **dénomination**;
- la **composition** qualitative en principe actif;
- la **forme pharmaceutique** (le contenu en poids, en volume ou en unité de prise);

- la liste des **excipients** qui ont une action ou un effet notoire sauf pour les préparations injectables, les préparations topiques et les collyres où tous les excipients doivent être mentionnés;
- le **mode d'administration** et si nécessaire la voie d'administration;
- la **mention** « ne pas laisser à la portée des enfants »;
- une **mise en garde spéciale** si elle s'impose pour ce médicament;
- le **numéro de lot de fabrication**;
- la **date de péremption** en clair;
- les **précautions particulières de conservation** s'il y a lieu;
- les **précautions particulières d'élimination** des produits non utilisés ou vides;
- le **nom et l'adresse de l'exploitant** (quand il ne fabrique pas le médicament, le nom et l'adresse du fabricant);
- le **n° d'autorisation de mise sur le marché (AMM)**;
- le **prix limite de vente au public** lorsqu'un tel prix est fixé;
- les **conditions de remboursement** par les organismes d'assurance maladie;
- le **classement** du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l'AMM;
- des **pictogrammes** peuvent être apposés sur le conditionnement, destinés à préciser des précautions d'emploi majeures : ainsi 1 500 médicaments pouvant entraîner des somnolences ou des vertiges comportent une mention relative à la conduite automobile dans leurs précautions d'emploi, ainsi qu'un pictogramme représentant une automobile sur leur boîte; les médicaments photosensibilisants sont également aisément repérables par un pictogramme avertissant de la nécessité d'une protection solaire.

■ Dénomination d'un médicament (art. R.5000 du CSP)

IL EST PRÉCISÉ QUE :

- la **dénomination** d'un médicament peut être soit un **nom de fantaisie** soit une **dénomination commune** ou scientifique assortie d'une **marque** ou du **nom du fabricant**;
- le nom de fantaisie **ne peut se confondre** avec la dénomination commune;
- lorsqu'un médicament est présenté sous **plusieurs formes pharmaceutiques** ou **plusieurs**

dosages, ceux-ci et, le cas échéant, les mentions « nourrissons », « enfants » ou « adultes » **doivent figurer dans la dénomination**.

LE NOM D'UNE SPÉCIALITÉ est le plus souvent un nom de fantaisie (en général sans rapport direct avec le nom du composant principal ou de la maladie pour laquelle il est indiqué). Il est souvent variable d'un pays à l'autre.

Le principe actif est désigné par un nom chimique qui est souvent compliqué et qui varie selon les nomenclatures chimiques.

► Pour clarifier et simplifier cette situation, il est attribué à une substance active une **dénomination commune internationale (DCI)** par l'OMS (Organisation mondiale de la santé).

► Exemple :

- DCI : paracétamol;
- nom chimique : N-(4-hydroxyphényl)-acétamide ou N-acetyl para-amino-phénol;
- nom de fantaisie : *Efferalgan* (500 mg) - *Doliprane* suppositoire 100 mg - *Doliprane* 500 mg comprimé/ *Doliprane* 500 mg poudre orale;
- DCI suivi du nom du laboratoire : paracétamol GNR (laboratoire GNR-Pharma).

La prescription « en DCI » par les médecins praticiens est désormais possible mais n'a aucun caractère d'obligation. Elle permet au pharmacien de délivrer un générique.

■ Notion de médicament générique

Selon la définition donnée par la Commission de la concurrence (avril 1983), « un médicament générique est une copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection ».

Or on considère qu'une spécialité est similaire à une autre si elle a :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif;
- la même forme pharmaceutique;
- une bio-équivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité, c'est-à-dire que pour une même dose ingérée, les évolutions dans le temps des concentrations sanguines sont très voisines.

Le prix est en général plus faible que celui du médicament original.

Jusqu'en 1998, les pharmaciens d'officine n'avaient pas le droit de substituer un médicament par un autre, sans l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'extrême urgence et dans l'intérêt du patient. Le décret n° 99-486 du 11 juin 1999¹ les autorise à remplacer un produit par un autre, de même principe actif, à condition que les deux aient même composition, même dosage, même forme. Bien sûr, seules les molécules tombées dans le domaine public sont substituables.

Préparation magistrale

UNE PRÉPARATION MAGISTRALE est un médicament préparé **extemporanément** (il n'est pas préparé à l'avance), en pharmacie, selon une **prescription médicale** (sur une ordonnance qui en précise la formule détaillée) destinée à un **malade déterminé** (il n'est pas préparé en série).

AUTREFOIS, la préparation magistrale représentait la majorité des prescriptions médicales, aujourd'hui elle est presque complètement remplacée par les spécialités pharmaceutiques.

La prescription de préparations magistrales est rare aujourd'hui. Elle concerne essentiellement des préparations dermatologiques et pédiatriques (peu de spécialités ont des AMM pour des formes pédiatriques).

Le pharmacien a une obligation d'inscription sur un ordonnancier et des règles d'étiquetage à respecter.

1. Décret n° 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le Code de la santé publique et le Code de la Sécurité sociale, publié au JO n° 134 du 12 juin 1999, p. 8 583.

Médicaments officinaux

Les médicaments officinaux sont des médicaments inscrits à la Pharmacopée ou au Formulaire national. Leurs noms et leurs modes de préparation sont indiqués dans un des deux ouvrages. Ils peuvent être préparés à l'avance.

► Ils sont obtenus selon deux modalités :

– soit préparés entièrement par le pharmacien et destinés à être dispensés directement aux patients (préparation officinale) ;

– soit préparés dans l'industrie et conditionnés par elle ou livrés en vrac et conditionnés par le pharmacien (Produit officinal divisé POD).

► Exemples : alcool 60°, soluté de Dakin, teinture d'iode, alcool camphré, sirop de codéine...

LA PHARMACOPÉE (autrefois appelée Codex) est un recueil officiel, scientifique et juridique qui contient notamment les monographies de produits pharmaceutiques mentionnant des renseignements qui peuvent être utiles au pharmacien pour sa pratique pharmaceutique.

LE FORMULAIRE NATIONAL est un complément qui contient les formes de médicaments officinaux.

Préparations hospitalières

La préparation hospitalière correspond à tout médicament préparé **sur prescription médicale** et, selon les indications de la Pharmacopée, **en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée** dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients dans ledit établissement.

Origine des médicaments

Le médicament est d'origine naturelle ou est obtenu par synthèse chimique en laboratoire. Quand il est d'origine naturelle, le médicament a trois origines possibles : végétale, animale et minérale.

ORIGINE VÉGÉTALE

► Depuis l'Antiquité, les plantes, dites médicinales, ont été utilisées pour soulager les souffrances. La plante était utilisée soit entière, soit en partie (feuille, fruit, écorce, racine); soit fraîche, soit sèche. Des préparations diverses à base de plantes pouvaient aussi être employées : essences, huiles essentielles, infusion, teinture (avec un produit actif plus concentré).

Ensuite, un principe actif bien défini a été extrait de la plante (la morphine de la capsule du pavot, la digitaline de la feuille de digitale, la quinine de l'écorce du quinquina...).

► Beaucoup de plantes existantes (supérieures ou inférieures, champignons, algues) n'ont pas encore été explorées, notamment en mer. La recherche et la découverte de nouvelles substances actives peuvent se faire soit de manière systématique, soit par l'étude de la médecine traditionnelle, soit par hasard.

► La phytothérapie est le traitement des maladies par les plantes ou les produits d'origine végétale.

ORIGINE ANIMALE

De la même manière que pour les plantes, l'homme a eu recours depuis très longtemps, pour traiter ses maladies, à des produits d'origine animale. L'évolution vers le principe actif extrait est similaire.

Les substances actives d'origine animale sont de plusieurs types :

- soit des substances toxiques qui peuvent avoir un effet bénéfique à faible dose, par exemple substances anticoagulantes sécrétées par les sangsues ;
- soit des substances qui existent aussi bien chez l'animal que chez l'homme et dont l'apport peut être utile. Elles sont beaucoup plus nombreuses, ce sont

des hormones qui peuvent être administrées parce qu'elles manquent à un individu donné (insuline extraite du pancréas du porc et du bœuf, utilisée comme thérapeutique substitutive dans le diabète) ;

– soit des médicaments dérivés du sang (immunoglobulines).

ORIGINE MINÉRALE

Les minéraux peuvent être utilisés sous forme de corps simples (éléments) ou sous forme de corps composés.

► De nombreux métaux sont des éléments indispensables à notre physiologie. Leur carence peut engendrer des troubles, qu'un apport peut faire disparaître (calcium, phosphore, potassium, fer, oligo-éléments à très faible concentration tels que zinc, cuivre, sélénium, etc.).

► D'autres métaux comme l'argent et le mercure sont des antiseptiques, les sels d'or sont un traitement de la polyarthrite rhumatoïde, les sels de lithium un traitement des psychoses maniaco-dépressives. Différents dérivés organiques à base de platine ont des propriétés anticancéreuses.

ORIGINE SYNTHÉTIQUE

Les différents principes actifs d'origine naturelle sont obtenus par des procédés d'extraction, qui reposent souvent sur des réactions chimiques. Ils peuvent également être synthétisés entièrement, ou modifiés par l'apport de radicaux qui améliorent leur activité : c'est l'hémisynthèse.

Des substances actives originales peuvent également être synthétisées entièrement (inhibiteur de l'enzyme de conversion).

Récemment, le progrès des biotechnologies permet de se servir d'une bactérie, d'une levure, d'une cellule animale ou végétale pour obtenir des substances diverses. L'insuline, qui peut être encore extraite du pancréas du porc ou du bœuf, est obtenue maintenant par génie génétique.

1. ► L'autorisation de mise sur le marché (AMM), spécifique du médicament et qui le distingue d'autres produits diététiques, cosmétiques... qui revendiquent une action sur la santé, témoigne de la démonstration de sa qualité, de son efficacité clinique et de sa sécurité d'emploi.

2. ► L'AMM précise les effets bénéfiques et indésirables du médicament, ses indications, ses modalités d'utilisation, les précautions d'emploi chez les sujets à risques, les interactions médicamenteuses et contre-indications.

Développement du médicament : essais cliniques

2

Dans le développement d'un nouveau médicament, les essais cliniques ont pour but essentiel de démontrer son efficacité thérapeutique et sa

bonne tolérance chez l'homme dans une indication précise.

Ils se déroulent schématiquement en quatre phases.

Déroulement des essais cliniques

Phase I

Il s'agit de la première fois où le médicament potentiel est administré à l'homme. **La phase I ne peut débuter qu'après la réalisation d'études chez l'animal (prérequis) de :**

- pharmacodynamie (étude de l'activité des médicaments);
- pharmacocinétique (voir page 15);
- toxicologie.

Cette phase constitue la recherche préclinique. En règle générale, il n'y a pas dans cette phase de bénéfice individuel direct au sens de la loi Huriet¹ (voir page 10).

Objectifs

Il faut déterminer les conditions de sécurité d'administration du médicament chez l'homme, en faisant :

- des études de tolérance clinique et biologique chez l'homme : **recherche de la dose maximale tolérée** (les effets atteignent un seuil au-delà duquel il faut soit modifier le traitement, soit administrer des médicaments complémentaires);
- des études des caractéristiques pharmacocinétiques chez l'homme : **calcul des principaux paramètres pharmacocinétiques**;
- des études pharmacologiques (par des méthodes non invasives) : **recherche de la dose minimale active** (voir ce qui est le plus efficace avec le moins de produit possible).

1. Lire également dans les Nouveaux Cahiers de l'Infirmière, le NCI n° 4 : *Législation, éthique et déontologie, responsabilité, organisation du travail*, de L. Aubert, R. Eccli, M.-H. Renault, T. Valette. Masson, 3^e édition, Paris, 2007.

Methodologie

Elle s'organise :

- chez des volontaires « sains » (ou, pour des médicaments trop toxiques comme les anticancéreux, chez des patients);
- sur un petit groupe de sujets (quelques dizaines);
- dans un service ayant reçu l'habilitation du ministère de la Santé;
- par l'administration d'une dose unique déterminée en fonction des résultats de pharmacologie et de toxicologie animales, la plus faible possible, progression de dose jusqu'à la dose maximale tolérée (mesure de paramètres cliniques et biologiques). L'administration de doses est répétée ensuite pour étudier des variations possibles sur la pharmacocinétique et la tolérance.

Phase II

La phase II est souvent sans bénéfice individuel direct.

Objectifs

Cette phase a pour but de :

- déterminer des conditions d'efficacité thérapeutique;
- mettre en évidence l'(les) **effet(s) thérapeutique(s)**;
- déterminer la **relation dose-effet** (recherche de l'efficacité entre la dose maximale tolérée et la dose minimale active) et éventuellement la relation concentration circulante-effet;
- déterminer la (ou les) **posologie(s)**, au moins celles utilisables dans la phase III;

- détecter les effets indésirables à court terme ;
- poursuivre les études pharmacocinétiques.

■ Méthodologie

La phase II s'organise chez des patients hospitalisés (mais pas toujours dans un but thérapeutique comme par exemple dans les études pharmacocinétiques).

LE GROUPE doit être homogène, en nombre variable mais assez limité, pendant une durée déterminée. Le plus souvent, cet essai est contrôlé *versus*¹ un placebo (agent dépourvu d'efficacité thérapeutique, mais qui peut agir par un mécanisme psychologique si le sujet pense recevoir un traitement actif).

LES CRITÈRES ADOPTÉS SONT :

- critère d'efficacité ;
- critère intermédiaire (dépistage des effets secondaires ou autres induits par les produits au-delà de l'effet visé) : paraclinique, physiologique ou biologique mais pas clinique ;
- évaluation de la dose efficace, entraînant un effet maximum pour un minimum d'effets adverses (dose minimale efficace) ;
- étude pharmacocinétique chez le malade et dans des conditions physiologiques particulières (sujet âgé, grossesse) ou pathologiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique).

La forme galénique est l'aspect sous lequel se présente le médicament : elle n'est pas toujours clairement définie au début de la phase II. Elle doit l'être en fin de phase II pour l'administration dans les essais de phase III.

Phase III

■ Objectifs

Cette phase a pour but de :

- déterminer des conditions d'utilisation clinique du futur médicament ;
- confirmer l'efficacité thérapeutique et la tolérance ;
- évaluer le rapport bénéfice/risque ;
- obtenir des renseignements pour un prescripteur : conditions de surveillance du traitement, caracté-

ristiques de patients qui imposent un ajustement posologique, durée du traitement, modalités d'arrêt, profil de patient répondeur, interactions médicamenteuses, modalités optimales d'utilisation.

■ Méthodologie

La phase III s'organise chez les patients hospitalisés ou ambulatoires, présentant une maladie et un environnement semblables à ce qu'ils seront après AMM. Le nombre de patients est élevé (essai multicentrique).

Elle implique différents critères :

- durée peut être longue ;
- essai contrôlé ou comparatif ; comparaison à un médicament de référence si possible ou sinon à un placebo ;
- critère d'efficacité clinique (pas de critère intermédiaire) ;
- amélioration du pronostic vital, amélioration de la qualité de vie.

Phase IV

Elle se situe après obtention de l'AMM.

■ Objectifs

Cette phase a pour but de :

- mesurer l'efficacité et la tolérance à plus long terme ;
- détecter les interactions médicamenteuses ;
- mettre en évidence des effets indésirables rares ;
- affiner la connaissance et la fréquence des effets indésirables ;
- évaluer la stratégie du traitement ;
- adapter la posologie dans des situations particulières non encore envisagées.

C'est à ce stade qu'intervient la pharmacovigilance dont le but est de s'assurer de l'absence d'effets nocifs graves ou méconnus du médicament après sa mise sur le marché.

■ Méthodologie

Cela nécessite souvent un très grand nombre de patients, non homogènes et sur un temps long.

Les essais qui évaluent de nouvelles indications, de nouvelles formes, de nouveaux dosages, de nouvelles voies d'administration, de nouvelles associations ne sont pas des essais de phase IV.

1. *Versus* : contre.

Réglementation

■ Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'ÉTUDE DES EFFETS DES MÉDICAMENTS CHEZ L'HOMME dans le cadre strict des essais de phases I, II et III permet d'évaluer les médicaments nouveaux et la rédaction d'un dossier qui sera déposé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (ex-Agence du médicament) en vue de l'obtention de l'AMM (art. L601), préalable obligé à la mise sur le marché du nouveau médicament.

L'AMM CONCERNE toute **spécialité pharmaceutique** ou tout médicament **fabriqué industriellement**, commercialisé ou distribué à titre gratuit (en gros ou en détail).

Elle est délivrée par l'AFSSAPS, pour une **période de 5 ans** (renouvelable par période quinquennale), seulement si le fabricant justifie pour le produit :

- de la vérification de son **innocuité** dans les conditions normales d'emploi;
- de son intérêt thérapeutique;
- de son analyse qualitative et quantitative;
- d'une **méthode de fabrication** et d'une procédure de **contrôle** de nature à garantir la qualité du produit au stade de la **fabrication en série**.

L'AMM EST ÉVENTUELLEMENT ACCORDÉE :

- pour une indication thérapeutique;
- pour une forme galénique, une voie d'administration (modalité d'administration);
- au vu de dossier analytique, galénique, de pharmacologie animale, de toxicologie animale, d'expérimentation clinique après avis d'une commission d'AMM composée de médecins et de pharmaciens.

■ Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Dans quelques situations particulières, une procédure accélérée est mise en place permettant une mise à disposition rapide du médicament : l'autorisation temporaire d'utilisation (tableau 2.1).

L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique ou de tout autre médicament fabriqué industriellement qui n'a pas d'AMM en dehors du cadre d'un essai clinique se fait :

- à titre exceptionnel;

- après délivrance d'une autorisation temporaire d'utilisation;
- autorisation délivrée par l'AFSSAPS (directeur général de l'agence);
- pour une durée limitée (pouvant être suspendue ou renouvelée).

■ Médicaments à prescription restreinte

Certains médicaments peuvent être classés par l'AFSSAPS, comme médicaments soumis à prescription restreinte pour des motifs de santé publique, lors de la délivrance de l'AMM ou de l'ATU.

Ce classement impose certaines obligations de prescription et de dispensation. Il existe trois catégories de médicaments à prescription restreinte :

- médicament réservé à l'usage hospitalier;
- médicament à prescription initiale hospitalière;
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

MÉDICAMENT RÉSERVÉ À L'USAGE HÔPITALIER

Un médicament réservé à l'usage hospitalier ne peut être prescrit que par un médecin exerçant dans un établissement de santé public ou privé. Il n'est délivré que dans la pharmacie d'un hôpital public.

MÉDICAMENT À PRESCRIPTION INITIALE HÔPITALIÈRE

Un médicament à prescription initiale hospitalière doit être initialement prescrit par un médecin hospitalier (durée de validité de l'ordonnance : un an au plus). Le pharmacien d'officine de « ville », délivre le médicament. Lors d'un renouvellement éventuel de la prescription par un médecin libéral, il doit s'assurer de l'existence de la première prescription hospitalière.

MÉDICAMENT NÉCESSITANT UNE SURVEILLANCE PARTICULIÈRE PENDANT LE TRAITEMENT

La prescription de ces médicaments ne peut être effectuée que si des examens périodiques ont été réalisés par le patient. Le médicament peut être prescrit par un médecin libéral et délivré par un pharmacien d'officine de « ville ».

Tableau 2.1 Conditions de délivrance des ATU, deux situations particulières.

ATU dite « de cohorte »	ATU nominative
Le médicament est destiné à traiter une maladie grave ou rare, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.	Le médicament est destiné à traiter une maladie grave ou rare. Il est éventuellement importé.
L'ATU est demandée par le fabricant.	L'ATU est demandée par le médecin traitant hospitalier ou non et est transmise pour un patient donné à un pharmacien hospitalier qui l'envoie à l'AFSSAPS.
Alors que : – il existe des preuves ou de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité suffisantes apportées par des essais thérapeutiques en vue de l'obtention de l'AMM; – une demande d'AMM a été déposée par le fabricant (ou une lettre d'engagement à lui demander); – il s'engage à continuer les essais thérapeutiques en vue de l'obtention d'AMM.	Sur un formulaire mentionnant : – la dénomination du médicament; – l'indication thérapeutique; – les informations utiles; – l'ordonnance nominative.
Accordée : Après avis de la commission d'AMM (par le directeur général de l'Agence).	Accordée : Directement par le directeur général de l'agence.
Pour une durée d'un an.	Pour la durée du traitement (dans la limite maximale d'un an).

La loi Huriet

La loi du 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet a été révisée dans la loi de santé publique du 9 août 2004 afin d'intégrer celle-ci dans le cadre des directives européennes, mais aussi face aux évolutions de la science et de la médecine. De plus, la loi du 2 mars 2004 relative aux droits du malade est venu renforcer ce dispositif.

Ce qui révisé et renforce la loi :

Dans ces principes généraux, la loi du 9 août 2004 intégrée au code de la santé publique – article L.1121-1 du CSP, définit les conditions, mais cependant :

- ▶ Elle exclut les recherches visant à évaluer les soins courants et tous les actes et les produits utilisés de façon habituelle (ces soins n'étant pas définis).
- ▶ La personne physique et morale qui prend l'initiative de la recherche et notamment devient promoteur.
- ▶ Elle précise également, que celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la CE.
- ▶ Des précisions sur l'emploi des produits cosmétiques (notamment traçabilité du produit utilisé – article L.5131-4 et 5-6-7 du CSP)
- ▶ Le rôle de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui s'est vu confié selon l'article L.5311-1 du CSP :

« L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

L'agence participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique, et notamment... »

Dans le domaine des recherches biomédicales, la loi précise des éléments majeurs.

LA FINALITÉ THÉRAPEUTIQUE PEUT ÊTRE DIRECTE (avec un bénéfice potentiel pour la personne qui s'y prête) ou bien il peut ne pas y avoir de finalité (cela concerne toutes les autres recherches). Tous les protocoles de recherche sont par conséquent impliqués par cette loi.

CONDITIONS RELATIVES AUX RESPONSABLES DES RECHERCHES

▶ Les personnes, acteurs de la recherche biomédicale, sont :

- le promoteur, personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche (en outre, il a

l'obligation d'assurer les risques, en responsabilité civile, de la recherche);

– l'investigateur, qui dirige et surveille la réalisation de la recherche (le promoteur peut être aussi l'investigateur, s'il est médecin, mais aussi un laboratoire pharmaceutique public ou privé, un organisme de recherche, ou encore un organisme qui subventionne les recherches).

► **Les locaux :** la pratique des recherches doit se faire « dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui s'y prêtent » (L.209.3). Pour les recherches sans finalité thérapeutique directe, elles doivent se pratiquer dans un lieu « autorisé » par le ministère chargé de la Santé (y compris pour les unités de recherche pharmacologique), sauf si ces recherches concernent l'épidémiologie, la génétique, la physiologie, la physiopathologie et ne nécessitent pas d'actes autres que ceux pratiqués dans le cadre usuel de l'activité médicale.

Conditions relatives aux personnes qui se prêtent aux essais

► **Le consentement libre, éclairé et exprès des personnes** doit être recueilli sur une feuille de consen-

tement signée par la personne, ou, à défaut, en présence de témoin(s) indépendant(s) de l'investigateur. Une personne ne peut simultanément subir plusieurs expérimentations sans finalité thérapeutique. De plus, le législateur prévoit quelques cas particuliers, présentés dans le tableau 2.2.

Des sanctions pénales sont prévues en cas de transgression de ces dispositions.

► **Des indemnités, ou rémunérations,** sont possibles dans certains cas chez les volontaires sains. Un maximum annuel d'indemnités est fixé par arrêté ministériel, un contrôle sera effectué par fichier (L.209.15, 209.16). Pour les mineurs, les majeurs sous tutelle, les malades hospitalisés, il n'y a pas d'indemnités.

Si la recherche donne lieu, pour un malade ambulatoire ou hospitalisé, à des frais supplémentaires, ceux-ci seront remboursés par le laboratoire ou par l'établissement initiateur de la recherche. Les produits à expérimenter en milieu hospitalier doivent transiter par la pharmacie de l'établissement (art. 5). À l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche.

Tableau 2.2 Modalités de consentement.

Catégories	Recherches à finalité thérapeutique directe	Recherches sans finalité thérapeutique directe
Volontaires sains.	Consentement exprès et par écrit.	Consentement exprès et par écrit.
Malades conscients.	Consentement exprès et par écrit.	Consentement exprès et par écrit.
Malades conscients hospitalisés.	Consentement exprès et par écrit.	Consentement exprès et par écrit.
Malades inconscients, situations d'urgence.	Consentement des proches et de l'intéressé s'il reprend conscience.	Consentement des proches et de l'intéressé s'il reprend conscience.
Mineurs.	Consentement des titulaires de l'autorité parentale. Le mineur peut s'opposer à la recherche.	Consentement des titulaires de l'autorité parentale. Le mineur peut s'opposer à la recherche.
Majeurs sous tutelle.	Consentement du tuteur. Le majeur sous tutelle peut s'opposer à la recherche.	Consentement du tuteur et conseil de famille ou du juge des tutelles. Le majeur sous tutelle peut s'opposer à la recherche.
Femmes enceintes.	Consentement exprès et par écrit.	Consentement exprès, la recherche ne doit pas présenter un risque prévisible pour la femme ou l'enfant, et doit être utile à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.
Détenus.	Consentement exprès et par écrit. Les recherches doivent présenter un bénéfice potentiel direct et majeur pour leur santé.	Recherches interdites.

Procédures administratives

► Des « comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche médicale » doivent exister, composés de membres tirés au sort sur candidature et nommés par le préfet, tenus au secret (art. 378 du code pénal), de compo-

sition représentative (compétences éthiques, juridiques, sociales et philosophiques), et capables de se pourvoir en justice (personnalité morale).

► Une procédure d'examen des protocoles de recherche doit être respectée.

Rôle de l'infirmier(e) diplômé(e) d'État¹

Consentement aux soins

LE CONSENTEMENT « LIBRE, ÉCLAIRÉ ET EXPRÉS » est nécessaire pour toute participation des personnes à des recherches biomédicales².

L'infirmier(e) participe à la recherche biomédicale uniquement dans le cadre de son rôle sur prescription : il appartient donc au médecin (à l'investigateur) de recueillir le consentement de la personne, dans les conditions prévues par la loi du 20 décembre 1988 (tableau 2.2) en précisant les modalités de recueil du consentement.

LA PERSONNE DOIT DONC ÊTRE INFORMÉE :

- de l'intérêt de la recherche, de sa nécessité donc des bénéfices pour sa personne ;
 - mais aussi des risques et effets qui peuvent en découler, des modalités du protocole de recherche.
- La qualité du consentement tient à ce que le malade ait reçu des informations compréhensibles. Certains facteurs peuvent influencer la liberté du consentement :
- le sentiment de vulnérabilité de la personne, son affaiblissement sensoriel, physique ;

- une compréhension erronée de l'information ;
- la contrainte, l'abus d'autorité des soignants.

C'est pourquoi l'infirmier(e), dans son rôle de collaboration avec le médecin, s'assurera que l'information donnée est honnête, simple, intelligible, dosée, et vérifiera ce que la personne a compris. Après quoi, elle pourra contrôler les modalités de recueil du consentement (voir page 11) :

- recueil par écrit et signé, dans la majorité des cas ;
- recueil par oral, en présence de témoin(s) indépendant(s) de l'investigateur (l'IDE peut être témoin).

Une personne peut refuser à tout moment de poursuivre l'essai clinique sans en donner la raison.

Participation à la recherche

- Une information (et/ou formation) est proposée aux soignants impliqués dans la recherche par l'investigateur. Un répertoire des procédures opératoires est conservé, auquel l'IDE peut se référer.
- Une surveillance clinique, biologique ou autre, est réalisée par l'infirmier(e), en fonction du protocole en cours, qui est à respecter scrupuleusement.
- Chaque sujet a un dossier de suivi. Les observations sont consignées dans ces dossiers de façon précise, lisible, indélébile, soit par les infirmier(e)s, soit par une personne spécifiquement chargée de la gestion de la recherche.

1. Voir décret 2004-802, chapitre 2 « Les règles professionnelles », sous-section 2 « Devoirs envers les patients », art. R. 4312-27.

2. Lire également dans les Nouveaux Cahiers de l'Infirmière le NCI n° 4 : *Législation, éthique et déontologie, responsabilité, organisation du travail*, de L. Aubert, R. Eccli, M.-H. Renault, T. Valette. Masson, 3^e édition, Paris, 2007.

Notions de pharmacodynamie

Les effets pharmacologiques, **thérapeutiques** et **indésirables** des médicaments résultent de leurs interactions avec des molécules particulières chez le malade.

Dans certaines circonstances, ces molécules ne font pas partie de l'individu : c'est le cas de l'action des antibiotiques qui arrêtent la croissance d'une bactérie ou la détruisent, des antifongiques qui stoppent la croissance des champignons ou des antiviraux qui empêchent la réplication virale.

Dans la plupart des cas, les médicaments agissent en se fixant, au niveau de différents tissus, sur des composants ou des « cibles » d'une cellule de l'individu, appelés substances réceptrices ou **récepteurs**. Il en découle une réaction qui amorce une série d'événements biochimiques aboutissant aux effets du médicament.

Pour obtenir une bonne efficacité thérapeutique, les laboratoires synthétisent des molécules puissantes (c'est-à-dire qui agissent à faible concentration), qui reconnaissent le plus spécifiquement possible un récepteur (pour ne pas créer d'effets néfastes en se liant à des récepteurs voisins) et qui s'y lient avec une grande affinité.

Une représentation classique de la liaison spécifique d'un médicament à un récepteur est de comparer ce dernier à une serrure et le médicament à la clef qui s'adapte à celle-ci. Une serrure peut être ouverte (un récepteur être stimulé ou bloqué) par des clefs très voisines (des médicaments de la même classe pharmacologique de structures chimiques très proches). Ces clefs seront incapables d'ouvrir d'autres serrures situées sur le même tissu ou des organes différents (notion de spécificité). L'affinité de la liaison représente la force avec laquelle le médicament se fixe sur le récepteur (le médicament le plus affin pour un récepteur — qui représente la meilleure affinité — sera la clef la mieux adaptée à la serrure).

Principales cibles de l'action d'un médicament

■ Définition d'un récepteur

Les récepteurs peuvent être définis comme les éléments sensibles dans le système de communication chimique qui coordonne les fonctions des différentes cellules de l'organisme, les messagers chimiques étant des hormones, des neurotransmetteurs, des cytokines ou des facteurs de croissance.

Dans certains cas, par exemple les récepteurs aux morphiniques, le récepteur a été identifié avant le ligand endogène (toute substance chimique, physiologique ou non, capable de se lier au récepteur) ; mais le plus souvent les ligands endogènes sont découverts avant que le récepteur ne soit caractérisé pharmacologiquement.

■ Localisation

Les récepteurs sont classés en récepteurs intracellulaires, principalement nucléaires, et en récepteurs membranaires (figure 3.1).

LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES modulent l'expression des gènes (ex. : récepteurs des hormones thyroïdiennes).

LES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES, lorsqu'ils sont activés, modifient la fonction de la cellule concernée. On distingue :

- les récepteurs qui ont la forme d'une **hélice** traversant la membrane de la cellule et qui sont couplés à une protéine G transmettant le signal ;
- et les récepteurs qui sont en fait des **canaux ioniques** (passage dans la membrane cellulaire permettant la sortie et l'entrée d'ions) qui s'ouvrent ou se ferment en présence du médicament, modifiant ainsi la polarisation de la cellule et provoquant par ce biais l'effet ;

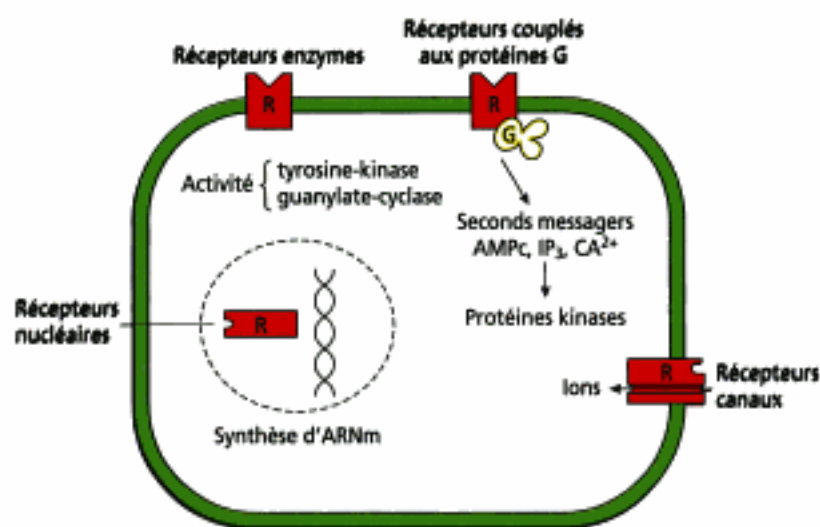


Fig. 3.1 Les différents types de récepteurs cellulaires.

Les récepteurs tissulaires des médicaments dans l'organisme sont de quatre types : les trois premiers sont intermembranaires, le dernier cytosolique. La liaison du médicament sur son récepteur est suivie d'une réaction enzymatique directe (récepteur-enzyme) ou indirecte (récepteurs couplés à une protéine G), soit elle modifie la perméabilité de la cellule aux ions (récepteurs canaux), soit elle enclenche la synthèse de protéines cellulaires spécifiques (récepteurs nucléaires).

– certains récepteurs (appelés « récepteurs-enzymes ») possèdent eux-mêmes une activité enzymatique (kinase, phosphatase ou guanylate-cyclase) modulée par le médicament.

Parfois, le médicament est un substrat qui agit comme inhibiteur compétitif d'une enzyme (le captopril sur l'enzyme de conversion, la néostigmine sur l'acétylcholinestérase). Mais beaucoup de médicaments inhibent également l'enzyme d'une manière non compétitive (l'aspirine sur la cyclo-oxygénase).

Un autre type d'interaction fait intervenir le médicament comme un **faux substrat**. Dans ce cas, le médicament emprunte les voies de transformation chimique des molécules endogènes. Ceci aboutit à une production non physiologique qui permet de détourner les voies métaboliques normales. C'est le cas, par exemple, de l'alpha-méthyl-dopa (*Aldomet*), médicament antihypertenseur ancien, qui se substitue au précurseur de la noradrénaline, la Dopa. Le résultat est un remplacement partiel de la noradrénaline par la méthyl-noradrénaline, diminuant ainsi l'activité du système nerveux sympathique. C'est un précurseur de faux-neuromédiateur.

Paramètres conditionnant l'activité d'un médicament

On considère que l'interaction médicament-récepteur est une réaction réversible et qu'il existe l'équilibre suivant :



où $[M]$ est la concentration en médicament, $[R]$ la concentration en récepteur et $[MR]$ la concentration du complexe médicament-récepteur.

Puisque l'action du médicament passe par sa liaison à un récepteur, l'effet qui en résulte va dépendre :

- de la **concentration de médicament** en face du récepteur (donc de la dose administrée) ;
- du **nombre des récepteurs** (donc de l'individu) ;
- de l'intensité de la liaison. On la caractérise par l'**affinité** du médicament pour son récepteur d'action. Ainsi un inhibiteur bêta-adrénergique (voir page 132) possède une affinité supérieure à celle de l'adrénaline pour ses récepteurs bêta et prend sa place au niveau du récepteur, limitant ainsi ses effets physiologiques ; un antidote prend la place d'une substance au niveau de ses récepteurs et l'empêche d'être toxique... ;
- de la **sélectivité** du médicament pour un type de récepteur. Un bronchodilatateur qui agit au niveau des récepteurs bêta-2, s'il est sélectif, exercera un effet tachycardisant modeste (celui-ci dépendant de la liaison aux récepteurs bêta-1) (voir page 128) ;
- de l'**activité intrinsèque** du médicament, c'est-à-dire la force de stimulation du récepteur. L'amplitude de l'effet maximum de la molécule en dépend. Elle est égale à 1 pour les agonistes entiers ou purs, comprise entre 0 et 1 pour les agonistes partiels, et égale à 0 pour les antagonistes, c'est-à-dire les molécules qui présentent une affinité pour le récepteur mais dont la liaison n'entraîne aucune action pharmacologique.

La majorité des médicaments utilisés en thérapeutique agissent, soit comme agonistes, soit comme antagonistes des récepteurs des médiateurs endogènes :

- la prazosine (*Minipress*) est un antagoniste alpha-adrénergique ;
- le propranolol (*Avlocardyl*) est un antagoniste bêta-adrénergique ;

- le sulfate de morphine (Moscotin) est un agoniste morphinique;
- la naltrexone (Nalorex) est un antagoniste morphinique...

Notion de relation dose-effet

DANS DE NOMBREUX CAS, si l'on étudie l'évolution de l'effet observé en fonction de la dose de médicament administré, on obtient une courbe de forme sigmoïde (figure 3.2) :

- aucun effet n'est observé à des doses très faibles;
- dans une zone de doses (celles utilisées en thérapeutique), l'effet augmente progressivement avec les doses administrées;
- à partir d'un certain seuil l'effet est stable et correspond à l'effet maximal.

D'AUTRES CAS SONT PARTICULIERS : prenons l'exemple d'un antibiotique réputé actif sur un germe donné. Pour qu'il soit actif, il faut qu'il pénètre assez largement le tissu infecté de façon à ce qu'il se trouve en contact avec la bactérie à

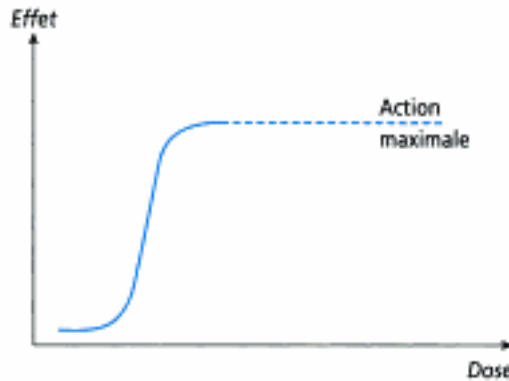


Fig. 3.2 Courbe dose-effet. Lorsqu'on augmente la dose administrée d'un médicament, l'effet pharmacologique correspondant, thérapeutique ou indésirable, augmente mais de façon non linéaire.

À partir d'une certaine dose, les récepteurs immédiatement disponibles sont saturés et un effet maximal est obtenu : il se traduit sur la courbe par un plateau horizontal.

concentration suffisante (concentration de forme libre > concentration minimale inhibitrice [CMI]) et ce, suffisamment longtemps.

Notions de pharmacocinétique

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme.

Absorption

L'étape d'absorption correspond au passage du principe actif, sans transformation, d'un site d'administration dans la circulation générale. Elle est donc variable selon la voie d'administration.

■ Absorption après administration par voie orale

Pour être absorbé par voie digestive, un principe actif doit :

- être libéré de sa forme galénique (forme solide);
- être dissous (seule une forme soluble peut être absorbée) dans le tube digestif;
- passer la barrière gastro-intestinale (le plus souvent par un mécanisme de diffusion passive qui dépend du caractère hydrosoluble ou liposoluble,

acide ou basique des principes actifs, et de leur ionisation en fonction du pH du milieu);

- atteindre le foie par le système porte et le passer pour atteindre la circulation générale.

Le principe actif peut être partiellement détruit dans la lumière gastro-intestinale (destruction par l'acidité de l'estomac comme pour l'insuline, destruction par les bactéries de la flore intestinale), transformé et/ou excrété lors du passage par le foie (effet de premier passage hépatique) avant d'atteindre la circulation générale (figure 3.3).

La **biodisponibilité** d'un médicament correspond à la fraction de la dose du médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

Différents autres facteurs peuvent modifier l'absorption d'un médicament par voie orale : l'alimentation, la coadministration d'autres médicaments (interactions médicamenteuses), les états pathologiques (diarrhée, diabète, Sida).

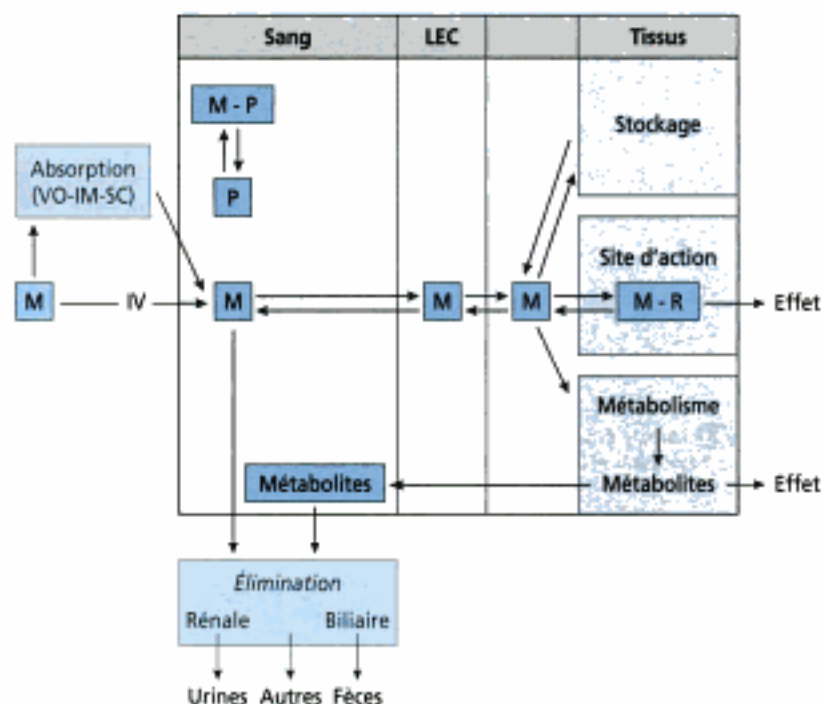


Fig. 3.3 Schématisation du devenir du médicament dans l'organisme. L'absorption (VO) ou la résorption d'un médicament (IM-SC) permet son passage dans le sang circulant. L'administration par voie intraveineuse (IV) permet d'éviter l'étape d'absorption nécessaire pour des autres voies comme la voie orale (VO), la voie intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC). Dans le sang, le médicament est libre (M) ou lié à des protéines comme l'albumine (M-P). Seule la forme libre du médicament est transportée vers les différents tissus de l'organisme où le médicament sera stocké, exercera ses actions par liaison sur des récepteurs spécifiques d'action (M-R) et sera éliminé. Les deux voies d'élimination principales sont les biotransformations hépatiques et l'élimination rénale. Dans certains cas, les métabolites conservent un certain degré d'efficacité et/ou de toxicité. LEC : liquide extracellulaire.

■ Absorption après administration par d'autres voies

Les autres voies sont la voie sous-cutanée, la voie intramusculaire, les voies locales.

Distribution

L'étape de distribution du principe actif, une fois la circulation générale atteinte, correspond à sa répartition dans l'organisme. Elle peut se diviser en deux phases :

- phase de répartition dans la circulation générale : le principe actif peut se fixer sur les protéines et les cellules sanguines ;

- phase de pénétration dans les tissus en plus ou moins grande quantité et à vitesse variable.

■ Fixation aux protéines plasmatiques

Le principe actif, une fois dans la circulation sanguine, va entrer en contact avec les protéines circulantes et, dans la majorité des cas, se lier plus ou moins avec elles. Comme pour les substances endogènes, les protéines plasmatiques jouent le rôle de transporteur.

NATURE DES PROTÉINES PLASMATIQUES. Plusieurs protéines plasmatiques sont impliquées dans le transport des médicaments : l'albumine, l'alpha-glycoprotéine acide, les lipoprotéines. Dans tous les cas, la liaison est le plus souvent réversible : il existe un équilibre entre la fraction du principe actif libre dans la circulation générale et la fraction liée aux protéines. Seule la forme libre du médicament peut pénétrer dans les tissus et constitue la forme active du médicament. Ainsi, la liaison aux protéines plasmatiques module l'action pharmacologique, en retenant temporairement le médicament dans le compartiment sanguin.

CARACTÉRISATION DE LA LIAISON. Elle se caractérise par le pourcentage de médicament fixé mais aussi par la force de la liaison (constante d'affinité) et le nombre de sites de fixation (qui sont plus ou moins importants et pourront être plus ou moins saturés).

■ Pénétration tissulaire

La fraction libre du principe actif, véhiculée par le sang, va pouvoir pénétrer dans les tissus de différents organes. La pénétration tissulaire dépend de plusieurs facteurs :

- la **taille** ;
- l'**hydrosolubilité** et la **liposolubilité** du médicament (une certaine liposolubilité est indispensable pour passer les membranes tissulaires) ;
- la **fixation aux protéines plasmatiques et aux protéines tissulaires** : il existe un équilibre entre les formes libres et les formes liées aux différentes protéines plasmatiques et tissulaires. La diffusibilité tissulaire dépendra des affinités respectives du médicament pour le plasma et les tissus cibles ;
- la **vascularisation** : plus l'organe est vascularisé, plus la pénétration sera importante et rapide.

C'est le cas du foie, du rein, du cœur, des poumons, du cerveau et des glandes endocrines.

La liaison d'un médicament sur ses récepteurs tissulaires est le plus souvent réversible et transitoire, mais certains médicaments peuvent se fixer de manière pratiquement irréversible aux protéines des tissus (cisplatine). Il est important de rappeler que la pénétration des médicaments dans le système nerveux central est limitée par la barrière hémato-encéphalique. Chez la femme enceinte, le passage de la mère au fœtus est limité par la barrière fœto-placentaire, très perméable.

Élimination

L'élimination du principe actif correspond à sa disparition de l'organisme. Elle peut s'effectuer selon deux modalités :

- l'**excrétion** : le principe actif est éliminé de l'organisme sans subir de transformation enzymatique ;
- la **biotransformation** : le principe actif disparaît par transformation chimique dans l'organisme.

Le plus souvent, ces deux processus coexistent.

La demi-vie d'un médicament correspond au temps au bout duquel sa concentration plasmatique est diminuée de moitié et donne donc une indication sur sa rapidité d'élimination. En cas d'insuffisance d'élimination de la forme active du médicament par biotransformation hépatique ou par voie rénale, sa demi-vie est augmentée. Lorsqu'il existe un métabolite aussi actif que la molécule-mère, il faut tenir compte de la demi-vie de ce dernier pour juger de la rapidité de disparition des effets pharmacologiques. Le rythme d'administration d'un médicament dépend également de sa demi-vie. De façon à obtenir des concentrations à peu près constantes dans le temps, on administrera en 3 à 4 prises par jour un médicament à demi-vie courte (3-4 h), alors qu'une seule prise par jour d'un médicament à demi-vie longue en général suffit.

Excrétion

L'excrétion du principe actif peut s'effectuer par différentes voies :

- la voie rénale ;
- la voie hépatique ;
- et d'autres voies secondaires.

EXCRÉTION PAR VOIE RÉNALE. La voie rénale est la voie d'excrétion principale. Comme pour les substances endogènes, le rein joue son rôle physiologique d'excrétion. Le principe actif passe de la circulation sanguine dans l'urine par deux processus différents : la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire.

► **Filtration glomérulaire.** Au niveau des unités fonctionnelles que sont les néphrons, le processus principal est la filtration par le glomérule de la fraction libre du principe actif, c'est-à-dire non liée à l'albumine (l'albumine est trop « grosse » pour être filtrée et la majorité des principes actifs sont suffisamment « petits » pour être filtrés par le glomérule).

► **Sécrétion tubulaire.** Certains médicaments peuvent être sécrétés au niveau du tubule contourné proximal par ce mécanisme actif (exemple des antibiotiques : pénicillines et céphalosporines).

► **Réabsorption tubulaire.** Le principe actif peut être réabsorbé tout au long du néphron, en général par un mécanisme passif, influencé par le pH de l'urine. Cette réabsorption limite l'excrétion des principes actifs.

► **Facteurs de variation de l'excrétion rénale :**

- l'âge ;
- les interactions médicamenteuses ;
- l'insuffisance rénale.

EXCRÉTION PAR VOIE HÉPATIQUE. Le principe actif est éliminé par le foie dans la bile. Le médicament arrive ainsi dans la lumière intestinale et peut être soit en partie réabsorbé et ainsi rejoindre la circulation générale, ce qui constitue le cycle entéro-hépatique, soit être définitivement excrété dans les fèces. Le cycle entéro-hépatique prolonge la durée de vie du médicament dans l'organisme et ralentit l'excrétion dans les fèces.

EXCRÉTION PAR LES AUTRES VOIES. Ces autres voies sont secondaires :

- le principe actif peut être excrété dans la salive, la sueur, le lait. Bien qu'accessoire, l'excrétion d'un médicament dans le lait peut être importante à connaître lors de l'allaitement, pour éviter des risques d'intoxications pour le nouveau-né ;
- enfin certains médicaments volatils peuvent être excrétés par les poumons (exemple : anesthésiques généraux volatils).

■ Biotransformation

Dans l'organisme, la majorité des médicaments subissent, plus ou moins, des transformations chimiques complexes qui constituent son métabolisme. Le métabolisme a globalement deux rôles essentiels :

- rendre le médicament plus hydrosoluble et donc plus facilement et plus rapidement excrété dans l'urine et dans la bile;
- diminuer sa toxicité potentielle.

LIEU DE LA BIOTRANSFORMATION. Le foie est l'organe principal de la biotransformation en raison de sa situation « carrefour », son débit sanguin élevé et la richesse enzymatique de ses cellules. D'autres tissus peuvent être responsables du métabolisme des médicaments : le poumon, le rein, l'intestin, le plasma.

RÉACTIONS MÉTABOLIQUES. De nombreuses réactions chimiques, catalysées par des enzymes, peuvent avoir lieu dans l'organisme. Il est possible de distinguer deux types de réactions :

- des réactions d'oxydation, réduction, hydrolyse (phase I). Elles nécessitent notamment l'action d'une enzyme;
- les réactions de conjugaison (phase II) qui permettent de lier le médicament ou le métabolite

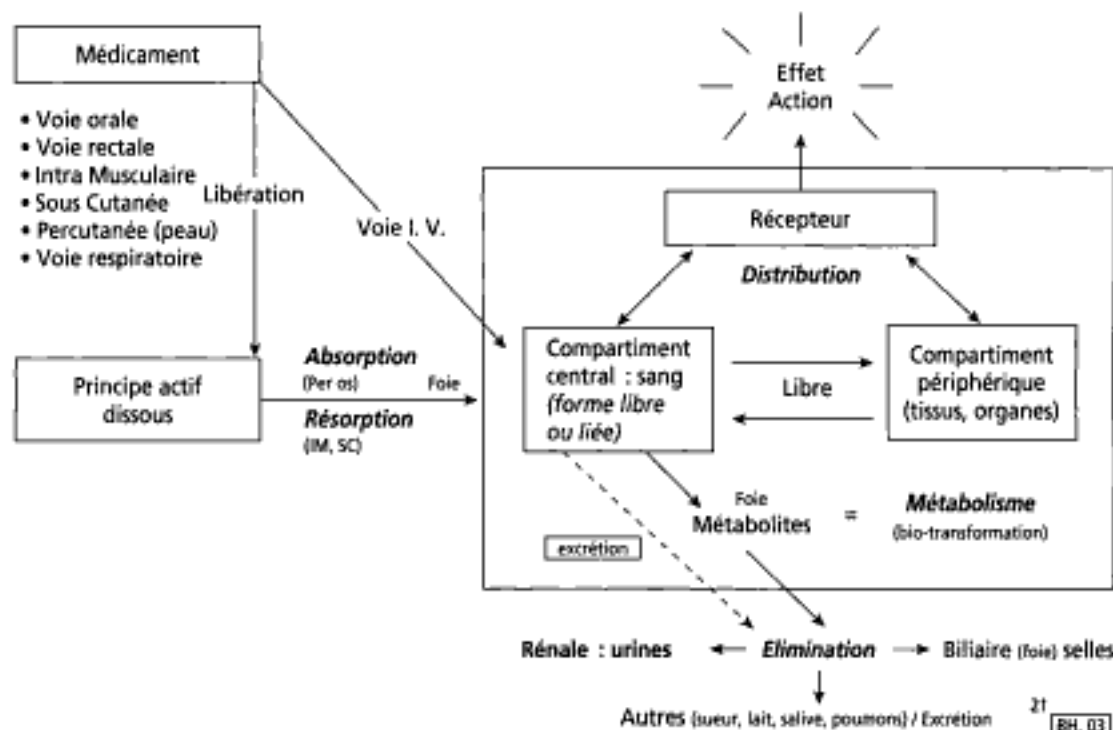
issu de la phase I à une substance endogène qui le rend plus hydrosoluble.

ACTIVITÉ ET TOXICITÉ DES MÉTABOLITES. Les métabolites sont en général inactifs. Pourtant certains métabolites actifs participent à l'activité d'un médicament ou proviennent d'un médicament inactif ou promédicament. Paradoxalement, dans certains cas, la biotransformation du principe actif aboutit à la formation d'un métabolite toxique (exemple : un des métabolites du paracétamol).

EXCRÉTION DES MÉTABOLITES. Les métabolites formés peuvent être excrétés par voie urinaire et/ou biliaire.

FACTEURS DE VARIATION DE LA BIOTRANSFORMATION :

- les gènes : l'activité des enzymes du métabolisme peut varier d'un individu à l'autre;
- l'âge : sujet âgé, enfant, nouveau-né qui a un métabolisme déficient;
- l'induction/inhibition enzymatique : certains médicaments ont la propriété de stimuler ou d'inhiber les systèmes enzymatiques responsables du métabolisme. Exemples de médicaments inducteurs : rifampicine, phénytoïne. Exemples de médicaments inhibiteurs : érythromycine, kétoconazole;
- l'insuffisance hépatique;
- la grossesse.



1. ► La réponse thérapeutique et la tolérance à une posologie donnée d'un médicament peuvent varier d'un sujet à l'autre en fonction de son sexe, son âge, son ethnie et sa pathologie.
2. ► Cette variabilité interindividuelle n'est pas liée qu'aux variations pharmacocinétiques (distribution,

métabolisme, élimination rénale), mais dépend également de paramètres pharmacodynamiques individuels (nombre des récepteurs, répartition tissulaire des récepteurs, action des seconds messagers...).

Hidden page

Classification des médicaments

Les médicaments sont classés en quatre catégories :

- liste I : médicaments dangereux, à nocivité élevée;
- liste II : médicaments dangereux, de moindre toxicité;
- médicaments stupéfiants;
- hors liste.

Liste I

Sont inscrites sur cette liste les spécialités renfermant des substances actives à très faibles doses et appelées substances vénéneuses. Leur utilisation pouvant donner lieu à des accidents thérapeutiques fréquents et à des effets indésirables, elle ne doit être faite que sous surveillance médicale (exemple : anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Liste II

Elle renferme des produits « dangereux ». Il s'agit de médicaments qui, utilisés imprudemment, pourraient donner lieu à des incidents thérapeutiques (exemple : les diurétiques de l'anse).

Stupéfiants

Il s'agit de substances qui provoquent à la fois de l'euphorie et de la pharmacodépendance.

L'**EUPHORIE**, qui est une sensation de bien-être et de satisfaction, est l'état recherché par les toxicomanes. Elle apparaît très vite chez certains individus, mais elle engendre une pharmacodépendance.

La **PHARMACODÉPENDANCE** a été définie en 1969 par l'OMS comme un état psychique, et quelquefois également physique, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions. Celles-ci comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique, afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de

tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits.

Dans cette définition, trois termes sont à souligner.

► **Dépendance psychique.** Il s'agit d'un désir souvent irrépressible de répéter les doses, afin de retrouver les sensations agréables ou extraordinaires. C'est ce qu'on appelait autrefois l'assuétude.

► **Dépendance physique.** C'est un état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques parfois intenses lorsque l'administration du produit est suspendue brusquement : leur ensemble constitue le syndrome de sevrage ou d'abstinence.

► **Tolérance.** C'est la diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe d'une substance, au fur et à mesure de son administration.

Exemples de molécules de la liste des stupéfiants :

- morphine (sulfate) *Moscontin*;
- péthidine (chlorhydrate) *Dolosal*;
- dextromoramide (tartrate) *Palfium*.

Les spécialités de la liste des stupéfiants comportent sur leur conditionnement un **double filet rouge** avec les mêmes mentions que pour les médicaments de la liste I.

Psychotropes

Les substances psychotropes restent inscrites respectivement dans la liste des stupéfiants, la liste I ou II selon les produits.

À côté de ces différentes listes, certains médicaments sont inscrits « au cadre noir » : ce sont des médicaments non classés, mal connus, qui sont mis en attente pendant un an. Ces médicaments ne sont délivrables que sur ordonnance.

Médicaments d'exception

La particularité de cette classe est basée sur le prix. Ces médicaments ne seront remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical par

le prescripteur. Pour cela, il rédige l'ordonnance sur « un ordonnancier des médicaments d'exception ». Chaque ordonnance comporte quatre volets : un pour le médecin, un pour le pharmacien, un pour la Sécurité sociale, un pour le malade.

Le prescripteur doit, de plus, attester de l'adéquation de sa prescription aux indications officielles annexées sur une fiche établie par la Commission de transparence, après avis du haut comité médical de la Sécurité sociale. S'ils sont prescrits pour une affection de longue durée, leur remboursement est acquis une fois ces formalités remplies.

Exemples :

- sumatriptan (*Imject*) dans l'algie vasculaire de la face;
- ondansétron (*Zophren*) dans les vomissements induits par les chimiothérapies.

■ Médicaments soumis à prescription restreinte

Il en existe trois classes :

- les médicaments réservés à l'usage hospitalier;

- les médicaments à prescription initiale hospitalière;

- les médicaments nécessitant une surveillance particulière. L'AMM peut en réserver la prescription aux praticiens auxquels ont été reconnues certaines qualifications.

Exemples :

- interféron alpha-2a et 2b (*Laroféron*, *Viraféron*);
- méthadone;
- méthylphénidate (*Ritaline*);
- donépézil (*Aricept*).

■ Médicaments soumis à prescription restreinte et d'exception

Exemples :

- interféron bêta-1b (*Bétaféron*);
- hormones de croissance : somatropine (*Maxomat*, *Zomacton*, *Umatrope*);
- modafinil (*Modiodal*).

Réglementation concernant les substances vénéneuses

Règle commune à tous les médicaments vénéneux

Elle concerne la **prescription** et la **délivrance**. Ces médicaments ne peuvent être prescrits que sur une **ordonnance** (support de la prescription), qui doit obligatoirement comporter :

- nom, adresse, signature du médecin;
- date;
- nom, prénom du patient;
- sexe, âge du patient (le poids est recommandé pour les enfants et les nourrissons);
- nom du ou des médicaments, posologie écrite en chiffres et mode d'emploi;

- durée du traitement ou quantité prescrite, éventuellement nombre de renouvellements.

Le prescripteur est un **médecin**, éventuellement un chirurgien dentiste ou un vétérinaire pour leur spécialité, une sage-femme qui peut prescrire des médicaments nécessaires à l'exercice de sa profession (ils figurent sur une liste établie par arrêté ministériel).

Le pharmacien ne peut pas délivrer, au vu d'une ordonnance, des médicaments en une seule fois, pour une durée de plus d'un mois (sauf pour les contraceptifs oraux, délivrance possible pour trois mois). Le pharmacien devra enregistrer chaque médicament sur un ordonnancier avec un numéro d'ordre en mentionnant le nom et l'adresse du malade, la date de délivrance, le nom du médicament, le nom et l'adresse du prescripteur.

Règles particulières

Elles concernent l'ordonnance, la rédaction, le renouvellement, la durée de prescription et la durée de validité de l'ordonnance, la destinée de l'ordonnance, l'étiquetage du conditionnement de la spécialité. Ces règles sont en cours de modification, selon le décret n° 99-249 du 31 mars 1999¹.

Listes I et II

ORDONNANCE. L'ordonnance est soit habituelle, soit « protégée ».

RÉDACTION. La rédaction doit être lisible, la posologie et le nombre d'unités thérapeutiques sont en chiffres.

DURÉE DE PRESCRIPTION. La durée de prescription ne pourra pas dépasser un an.

DURÉE DE VALIDITÉ DE L'ORDONNANCE. L'ordonnance n'est valable que pendant trois mois après sa date de rédaction.

RENOUVELLEMENT.

– Pour les médicaments suivant le régime de la délivrance, la liste I ne pourra être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée.

– Pour les médicaments de la liste II, la délivrance pourra être renouvelée, sauf si le prescripteur l'a expressément interdit.

1. Voir décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la Santé publique (paru dans le JO n° 77 du 1^{er} avril 1999, page 4847).

– Dans tous les cas, ce renouvellement ne pourra avoir lieu que dans la limite d'un an après la date de l'ordonnance.

ÉTIQUETAGE DES SPÉCIALITÉS.

► Pour les médicaments dont l'AMM est nationale :

- liste I : espace blanc entouré d'un filet rouge ;
- liste II : espace blanc entouré d'un filet vert.

► Pour les médicaments dont l'AMM est européenne, le conditionnement comporte un cadre bleu à l'intérieur duquel le statut (liste I, liste II, stupéfiants) est noté.

► Mentions obligatoires : « respecter la dose prescrite » et « ne peut être obtenu que sur ordonnance ».

Stupéfiants

ORDONNANCE. Ce doit être une ordonnance protégée (ou sécurisée) selon le décret du 31 mars 1999, avec des caractéristiques particulières qui permettent d'éviter les falsifications.

RÉDACTION. Les quantités et les dosages prescrits doivent figurer en toutes lettres.

DURÉE DE PRESCRIPTION. Elle ne doit pas dépasser vingt-huit jours. Elle peut être réduite à quatorze ou à sept jours.

DURÉE DE VALIDITÉ DE L'ORDONNANCE. Sept jours, quatorze jours ou vingt-huit jours, selon les stupéfiants, après la date de rédaction de l'ordonnance. L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans les 24 heures suivant sa date d'établissement.

VALIDITÉ D'EXÉCUTION. Le client dispose de 24 heures pour se présenter dans une pharmacie.

Réglementation concernant certains psychotropes

LA DURÉE DE PRESCRIPTION DES HYPNOTIQUES ET DES ANXIOLYTIQUES est réduite, dans le but de diminuer leur consommation et d'éviter d'éventuelles toxicomanies.

SONT CONCERNÉS : les benzodiazépines (hypnotiques et anxiolytiques), certains barbituriques et autres hypnotiques ou anxiolytiques apparentés.

Le flunitrazépam (*Rohypnol*) est maintenant délivré sur présentation d'une ordonnance sécurisée par fraction de traitement de 7 jours (durée totale maximum de la prescription : 14 jours).

POINTS CLÉS

1. ► L'ordonnance est personnelle.
2. ► Le pharmacien ne délivre à la fois qu'un mois de traitement.
3. ► Le renouvellement ne peut se faire plus d'un an après la date de l'ordonnance.

Dispensation des médicaments aux patients hospitalisés¹

Distribution globale

Ce mode de distribution ne devrait plus exister à l'hôpital que pour les médicaments qui ne suivent pas le régime des substances vénéneuses.¹

La commande de médicament

La commande des médicaments est réalisée par le/la surveillant(e) ou un(e) infirmier(e) délégué(e), sur des bons de commande préimprimés ou non, mentionnant pour un médicament son nom, sa forme et en vis-à-vis la quantité désirée. Elle est réalisée à des rythmes réguliers mais variables selon les besoins des services.

L'armoire de service ou dotation

Une armoire dans le service contient une dotation des médicaments utilisés régulièrement. Une liste des médicaments utiles peut être établie en collaboration entre le pharmacien, le corps médical et le corps infirmier. Les quantités de médicaments sont établies en fonction de l'utilisation et du rythme d'approvisionnement convenu entre la pharmacie et le service.

Les inconvénients

La prescription d'ensemble du médecin pour le patient n'est pas transmise à la pharmacie. Le pharmacien ne joue pas son rôle de contrôle et d'information. L'infirmier(e) consacre beaucoup de temps par jour à préparer les médicaments

avant l'administration. Des risques d'erreurs liés aux conditions de réalisation sont possibles. La gestion de l'armoire de service est difficile : rupture, péremption, médicament utilisé irrégulièrement ou exceptionnellement, « libre accès » aux médicaments même si l'armoire est fermée à clé.

Dispensation nominative

Ce mode de distribution des médicaments suppose la réalisation par le prescripteur d'une ordonnance nominative pour chaque patient.

Ordonnance

Cette ordonnance peut être manuelle. Elle est transmise à la pharmacie où elle est éventuellement saisie sur informatique. Elle peut être saisie directement dans le service sur un logiciel de prescription et transmise, par un système de connexion, sur un logiciel de dispensation.

Dispensation

Le pharmacien et le préparateur, sous la responsabilité et le contrôle effectif du pharmacien, réalisent un acte pharmaceutique : analyse de l'ordonnance, délivrance des médicaments, informations.

Délivrance globale individuelle/dotation d'urgence

La délivrance des médicaments peut se faire soit globalement pour le service, soit individuellement patient par patient. Une délivrance individuelle nécessite le plus souvent la réalisation de doses unitaires par le pharmacien et le préparateur. Cette réalisation de doses unitaires nécessite le déconditionnement et le reconditionnement des médicaments.

1. Voir circulaire DGS/DAS n° 99.320 du 4 juin 1999 relative à la distribution des médicaments : la distribution des médicaments peut, elle aussi, s'envisager hors des murs de l'hôpital.

■ Rôle de l'infirmier(e)

Lors d'une délivrance individuelle, l'infirmier(e) n'a plus l'obligation de préparer les médicaments avant l'administration au patient mais il (elle) doit vérifier l'exactitude des prescriptions avant l'exécution de l'ordonnance.

■ Rythme

Le rythme de cette délivrance peut être variable en fonction des services. Elle est journalière pour

un service d'aigu mais peut être hebdomadaire pour des services de long séjour.

■ Dispensation centralisée et décentralisée

Quel que soit le mode de dispensation, la délivrance des médicaments au vu de l'ordonnance peut se faire à partir de la pharmacie centrale de l'hôpital (dispensation centralisée) ou à partir d'une pharmacie de service réapprovisionnée par la pharmacie centrale (dispensation décentralisée).

Aspect juridique de la dispensation du médicament à l'hôpital

Le décret du 31 mars 1999 régit l'intérieur des établissements de santé (publics et privés) disposant d'une pharmacie à usage intérieur : la prescription, la dispensation, l'administration, la détention et l'étiquetage des médicaments contenant des substances vénéneuses. Il présente des dispositions particulières pour les stupéfiants. Il concerne donc les prescripteurs (médecin, sage-femme), les pharmaciens et les préparateurs ainsi que le personnel infirmier.

Prescription

Elle est réalisée par le médecin (ou pour certains médicaments par la sage-femme). Il appartient désormais au représentant légal de l'établissement de déterminer les personnes habilitées, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, à prescrire des médicaments relevant de la réglementation des substances vénéneuses (article 2).

LES MODALITÉS DE LA PRESCRIPTION sont les suivantes (article 3) :

- l'original, sur support papier, de la prescription est conservé dans le dossier médical, une copie est remise à la pharmacie à usage intérieur ;
- toutefois la prescription peut être rédigée, conservée et transmise de manière informatisée,

sous réserve qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique, et que l'édition sur papier soit possible.

LES PRESCRIPTIONS DOIVENT COMPORTER (article 3) :

- l'identification de l'unité de soins, s'il y a lieu ;
- l'identification du prescripteur : le nom, la qualité et le cas échéant, la qualification ou le titre du prescripteur, son identifiant lorsqu'il existe, sa signature et la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée ;
- l'identification précise du malade : nom, prénom, sexe, âge, le cas échéant taille et poids ;
- l'identification du (des) médicament(s) : la dénomination et, s'il s'agit d'une préparation magistrale la formule détaillée, la forme pharmaceutique, le dosage, la posologie et la durée du traitement, la voie d'administration ;
- toute autre information nécessaire à la dispensation du (des) médicament(s) concerné(s).

Dispensation et administration des médicaments

L'ARTICLE 6 définit la dispensation du médicament qui est considérée comme un acte pharmaceutique au même titre que la prescription est un acte médical et l'administration du médicament un acte infirmier (ou médical).

La dispensation des médicaments est l'acte pharmaceutique associant la délivrance des médicaments à :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale ;
- la préparation éventuelle de doses à administrer ;
- la mise à disposition d'informations nécessaires au « bon usage des médicaments ».

L'ARTICLE 7 précise les modalités de la délivrance des médicaments aux unités de soins et aux personnes habilitées. Les médicaments sont délivrés à l'unité de soins globalement ou individuellement sur prescription médicale par :

- des pharmaciens ;
- ou, sous leur responsabilité, des internes en pharmacie et des étudiants de 5^e année hospitalo-universitaire ayant reçu délégation du pharmacien dont ils relèvent ;
- des préparateurs en pharmacie sous le contrôle effectif des pharmaciens.

L'ARTICLE 8 définit les obligations du personnel infirmier avant et après administration du médicament au patient, qui doivent contribuer à la sécurité thérapeutique de chaque malade (bon médicament au bon malade dans de bonnes conditions).

Avant toute administration des médicaments au malade, le personnel infirmier vérifie l'identité du malade et les médicaments au regard de la prescription médicale.

Pour chaque médicament, la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier du malade. Ce document peut être communiqué à tout moment au pharmacien sur sa demande.

Lorsque le médicament n'a pas été administré, le prescripteur et le pharmacien en sont informés.

Détention et étiquetage des médicaments

■ Délivrance des médicaments

L'ARTICLE 9 impose que, quel que soit le lieu de rangement des médicaments détenus dans l'hôpital (locaux, armoires ou autres), celui-ci doit être fermé à clef (ou par un dispositif de sécurité équivalent).

L'ARTICLE 12 définit la « dotation de médicaments permettant de faire face dans l'unité de soins, aux besoins urgents », déterminée par le pharmacien et le médecin responsable de l'unité de soins après consultation du (de la) surveillant(e) de l'unité de soins.

■ Péremption des médicaments

Si les médicaments ne sont plus dans leurs conditionnements d'origine, ils doivent être conservés dans des récipients étiquetés (figure 5.1).

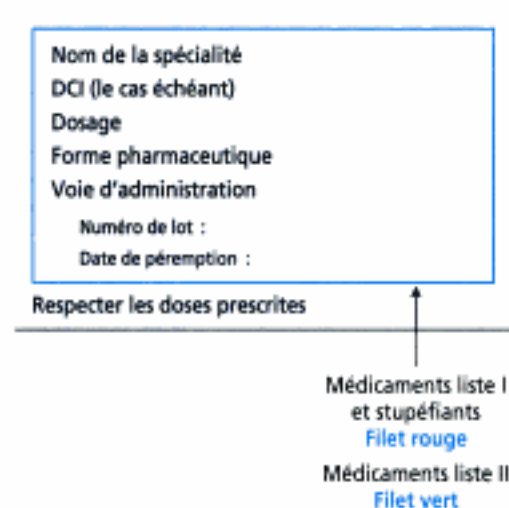


Fig. 5.1 Étiquetage des récipients contenant des médicaments déconditionnés.

Cas particulier des stupéfiants

(art. 18 à 21)

LA PRESCRIPTION ne doit plus se faire sur une ordonnance extraite d'un carnet à souche numé-

roté mais sur tout document de prescription, même informatisé.

Un **RELEVÉ D'ADMINISTRATION** doit être réalisé lors de l'administration du stupéfiant au patient sur un document spécial ou sur le document de prescription comportant :

- nom de l'établissement ;
- désignation de l'unité de soins ;
- date et heure d'administration ;
- nom et prénom du malade ;
- dénomination du médicament et sa forme pharmaceutique ;
- dose administrée ;
- identification du prescripteur ;
- identification de la personne ayant procédé à l'administration et sa signature.

Ces relevés d'administration sont datés et signés par le médecin responsable de l'unité de soins. Ils peuvent être informatisés.

Le **RENOUVELLEMENT DES DOTATIONS** pour besoins urgents des unités de soins peut se faire sur présentation d'un état récapitulatif, de couleur rose, accompagné des relevés d'administration concernant les médicaments stupéfiants prélevés dans la dotation.

LES STUPÉFIANTS ne doivent être délivrés par le pharmacien qu'au (à la) surveillant(e) de l'unité de soins ou à un(e) infirmier(e) désigné(e) par le médecin responsable et le pharmacien ou au prescripteur lui-même.

ENFIN, LES STUPÉFIANTS sont détenus séparément dans une armoire ou un compartiment spécial banalisé, réservé à cet usage et lui-même fermé à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité.

Dispensation de médicaments aux patients ambulatoires

La pharmacie à usage intérieur des hôpitaux publics est amenée à délivrer des médicaments à des patients ambulatoires, soit en sortie d'hospitalisation, soit vus en consultation, soit venant d'autres hôpitaux.

Le pharmacien dispense :

- des médicaments réservés à l'usage hospitalier (médicaments dérivés du sang, médicaments

antirétroviraux, facteurs de croissance, antibiotiques) ;

- des médicaments sous ATU nominative ou non ;
- des médicaments en expérimentation (quand le protocole porte sur des patients ambulatoires), avec pour certains éventuellement un suivi.

Ils sont maintenant pour la plupart facturés aux organismes de Sécurité sociale.

Rôle de l'infirmier(e)

L'administration d'un médicament, quel qu'en soit son mode, de l'ordonnance de prescription à la prise effective par le malade, met en jeu la sécurité du malade et est une préoccupation majeure de l'équipe soignante. La qualité du soin et la sécurité du malade en dépendent. Les fautes commises par les infirmier(e)s dans l'exercice de leurs fonctions hospitalières engagent la responsabilité de l'hôpital et l'infirmier(e) peut avoir à répondre personnellement de ces fautes.

En ce qui concerne les sources et supports d'information et de réflexion concernant la responsabilité du personnel, il (elle) doit demander au médecin prescripteur un complément d'information chaque fois qu'il (elle) le juge utile, notamment s'il (elle) estime être insuffisamment éclairé(e). Chaque fois qu'il (elle) l'estime indispensable, l'infirmier(e) demande au médecin prescripteur d'établir un protocole thérapeutique et de soins d'urgence écrit, daté et signé.

■ Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986

Elle est relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier.

Le personnel infirmier administre les médicaments prescrits et vérifie leur prise. Conjointement avec le corps médical, il en surveille les effets (décret 2004-802 du 29/07/04, article R. 4311-2 et R. 4311-5).

Les doses individuelles, en particulier lorsqu'elles sont destinées à la voie parentérale, doivent être administrées immédiatement après leur préparation et par la personne qui a préparé la dose, si cette opération galénique n'a pas été effectuée sous responsabilité pharmaceutique.

Le personnel infirmier vérifie l'identité du médicament, au regard de l'ordonnance médicale. Il alerte le service pharmaceutique en cas de non-concordance ou anomalie. Il doit s'assurer de l'identité du malade avant toute administration de médicament et chaque dose administrée devra être correctement enregistrée.

■ Principes à respecter lors de l'application d'une prescription

Il faut faire particulièrement attention aux risques d'erreurs.

AU NIVEAU DE LA PRESCRIPTION. À l'hôpital, la prescription est parfois faite au chevet du malade :

- elle devrait être écrite, datée, lisible et signée par le médecin afin d'éviter l'adage « prescription verbale... prescription fatale » ;

- elle peut être également faite directement dans le cadre du dossier patient informatisé ;

- elle devrait être écrite directement sur le dossier de soins du malade, les retranscriptions sont source d'erreur : il serait judicieux d'« élaborer un document afin d'éviter la retranscription infirmière, peu fiable sur le plan médical et juridique... »¹.

Le problème est encore plus délicat lorsque le recopiage se fait au crayon à papier, et/ou sur un tableau, au feutre effaçable, car les risques sont grands d'effacer par erreur, tout ou partie de la prescription. La prescription doit être rigoureuse (voir ordonnance, page 26). Si une prescription paraît peu explicite, si une posologie paraît anormale, l'IDE doit faire préciser la prescription.

Dans la jurisprudence, les juges estiment que le rôle de l'IDE est de vérifier que les doses de médicaments qu'il (elle) doit injecter ne constituent pas un danger pour le patient, de sorte qu'il appartient à l'IDE d'alerter le médecin en vue de nouvelles instructions.

AU NIVEAU DE LA PRÉPARATION. Les médicaments sont le plus souvent préparés pour 24 heures, dans des chariots, plateaux, ou conditionnements appropriés. Au moment de la préparation, l'infirmier(e) doit vérifier :

- la prescription, l'ordonnance devant être conservée dans le dossier ;
- le nom du malade (et non la chambre, source d'erreur si le malade a changé de chambre) ;
- la date de péremption et les conditions de conservation des produits ;
- la répartition par prise, la posologie exacte ;
- la voie d'administration et ses modalités précises.

AU NIVEAU DE LA DISTRIBUTION. Il est nécessaire de :

- vérifier la concordance entre l'identité du malade et la prescription ;
- vérifier auprès de la personne qu'elle n'est pas allergique au produit ;
- préciser au patient le moment où l'infirmier(e) apporte les médicaments afin qu'il soit présent et puisse les prendre dans l'instant ;
- respecter l'horaire prescrit ;
- dans certains cas, faire prendre le traitement au malade, s'il ne peut le prendre lui-même ;
- ne pas confier au malade la totalité des médicaments *per os* des 24 heures, afin de pouvoir surveiller chaque prise.

APRÈS L'ADMINISTRATION. La surveillance du malade n'est pas indiquée dans la prescription (article R. 4311-5 du décret 2004-802 du 29/07/04).

L'infirmier(e) doit :

- Noter sur la feuille de surveillance (pancarte) le traitement pris par le malade.
- Surveiller les effets (efficacité, innocuité).
- Transmettre les résultats par écrit et/ou oral.

■ La loi et l'infirmier(e) : quelles sont ses responsabilités ?

Un(e) infirmier(e) est confronté(e) à la loi chaque jour et peut même l'enfreindre sans le savoir.

1. Note de l'Inspection générale des services pharmaceutiques du 30 décembre 1990.

Cas concrets

CAS CONCRET 1

Le mari d'une personne hospitalisée demande à l'infirmier(e), en dépannage et avec son ordonnance, un médicament. L'infirmier(e) peut-il (elle) le lui donner ?

⇒ Il n'y a pas de réglementation particulière à ce sujet. La plus sûre façon de régler le problème serait de l'orienter vers le service des urgences.

CAS CONCRET 2

Un médicament n'a pas pu être administré pour une raison indépendante de la volonté de l'infirmier(e) ou par oubli, que faire ?

⇒ Il faut informer le médecin pour avoir des instructions complémentaires.

⇒ L'infirmier(e) doit noter l'information dans le dossier du malade afin d'assurer une continuité dans sa surveillance (il est déconseillé de cumuler deux prises, mieux vaut attendre l'heure de la prise suivante, si celle-ci se situe dans les heures qui suivent).

CAS CONCRET 3

L'infirmier(e) oublie d'administrer l'héparine d'un malade et ne signale rien de crainte d'une sanction.

Le temps de coagulation du malade va diminuer de façon dangereuse (risque de thrombose), le médecin risque d'augmenter la dose d'héparine et le danger sera alors pour le malade dans le risque d'hémorragie et de déséquilibre thérapeutique transitoire.

⇒ Il faut signaler rapidement l'erreur au médecin pour avoir des consignes et surveiller le malade de façon attentive.

⇒ La responsabilité de l'infirmier(e) est en cause de toute façon, mais en signalant l'erreur le malade aura très vite des soins appropriés.

CAS CONCRET 4

Ce matin, un des malades refuse de prendre son médicament. Que fait l'infirmier(e) ?

⇒ Il (elle) essaie de savoir le pourquoi de ce refus. Peut-être ce médicament a-t-il des effets secondaires désagréables dont le malade n'a pas parlé. De toute façon, il a le droit de refuser un médicament (consentement aux soins).

⇒ Il (elle) informe le médecin pour avoir des instructions complémentaires.

⇒ Il (elle) le note dans les transmissions.

⇒ Il (elle) surveille attentivement le malade.

CAS CONCRET 5

L'infirmier(e) doit mettre en œuvre une prescription dont le ou les médicaments lui sont inconnus ou mal connus.

⇒ Il (elle) peut consulter le *Vidal* dans lequel il (elle) trouvera toutes les informations nécessaires : indications, actions, voies d'administration, posologie, précautions d'emploi, etc.

⇒ Il (elle) peut demander au médecin ou téléphoner au pharmacien de l'établissement.

⇒ Il (elle) n'a jamais trop d'informations sur le médicament qu'il (elle) administre.

Voies d'administration des médicaments

6

Voie orale

Présentation

DÉFINITION. La voie orale est l'administration d'un médicament par la bouche et correspond à la voie la plus souvent utilisée, car elle est à visée générale. Le médicament, après son passage dans l'estomac, atteint l'intestin grêle où s'effectue en grande partie la résorption.

Les formes utilisées sont :

► **Les formes solides :** comprimé (comprimé effervescent), capsule, gélule (capsule à enveloppe dure), granule, pastille, pilule, cachet, tablette.

► **Les formes liquides :** soluté buvable, suspension, gouttes buvables, sirop, potion, émulsion.

AVANTAGES. Cette voie d'administration est :

- facile à utiliser;
- économique;
- facile à répéter (plusieurs prises);
- assez rapide;
- bien acceptée par le malade.

INCONVÉNIENTS :

- sensation de mauvais goût possible;
- irritation du tube digestif et/ou effets indésirables digestifs possibles;
- coopération du malade nécessaire;
- difficulté d'utilisation en cas de nausées, vomissements ou inconscience;
- interférence possible avec l'alimentation ou les boissons;
- destruction des protéines rendant cette voie impossible pour l'héparine ou l'insuline;
- premier passage hépatique possible qui diminue la biodisponibilité.

MODE D'EMPLOI. Il est nécessaire de :

- se laver les mains;
- laisser le médicament dans son conditionnement d'origine, de façon à pouvoir l'identifier jusqu'à la prise par le patient et de ne pas le mani-

puler (lorsque le médicament est distribué par une tierce personne);

– installer la personne dans une position adéquate soit debout, soit assise;

– humecter les formes solides, afin d'accélérer la désagrégation;

– placer celles-ci à l'arrière de la langue puis les faire avaler (la prise du médicament doit être faite avec un volume d'eau suffisant, au moins 20 mL).

PRÉCAUTIONS. Si le patient a du mal à déglutir ou si le comprimé est trop gros, il est quelquefois possible de l'écraser ou de le couper, après s'être assuré qu'il n'y a pas de contre-indication (les dragées, comprimés gastrorésistants, les comprimés à libération prolongée et les comprimés amers ne doivent pas être écrasés et les gélules ne doivent pas être ouvertes).

Chez le sujet âgé, attention de ne pas induire d'erreur de posologie (nombre de gouttes difficile à calculer, demi-comprimé parfois difficile à partager).

Attention à ce que les comprimés ne soient pas confondus avec les bonbons; les comprimés ou gélules ne doivent pas être laissés à la portée des enfants.

Cas particulier : le médicament oral peut être administré par l'intermédiaire d'une sonde gastrique ou par une gastrostomie.

Quelques questions

► Comment masquer un mauvais goût ?

► Il est souhaitable de :

- choisir la préparation la plus appropriée possible;
- demander au patient de se pincer le nez en avalant (mais risque de fausse route);

- lui faire boire immédiatement une boisson agréable après la prise du médicament;
- anesthésier provisoirement ses papilles gustatives avant la prise (anesthésique de contact à sucer, glaçon, bain de bouche, mélange à l'eau glacée);
- utiliser une seringue à gavage ou munie d'un tuyau souple et placer grâce à elle le médicament entre la joue et la 2^e molaire.

► **Mais il n'est pas souhaitable** de mélanger le médicament à un « camouflant » (compote de pomme, confiture pour les préparations solides, jus de fruit pour les préparations liquides) car on ne connaît pas les conséquences de ces opérations sur le plan pharmacocinétique (inactivation possible, interférences au niveau de la résorption...).

► Peut-on mélanger un médicament au lait du biberon ?

NON ! La pharmacocinétique du médicament serait modifiée (exemple : pénicilline V, érythromycine, théophylline, céfalexine). De plus, l'enfant est susceptible de ne pas tout boire et la dose reçue réellement est aléatoire : le médicament peut se coller sur les parois du verre ou de la tétine. Enfin des phénomènes de complexation sont possibles entre le lait et les principes actifs médicamenteux.

Il est donc préférable d'utiliser une cuillère ou la technique de la seringue énoncée plus haut. Bien entendu, lors de l'administration, l'infirmier(e) doit prendre toutes les précautions afin d'éviter la « fausse route ».

► Peut-on faire boire une préparation injectable ?

La réponse à cette question est variable et dépend du médicament et du patient :

- non, si le principe actif n'est pas résorbé par le tractus digestif ou est détruit par l'acide gastrique ou les enzymes intestinales;
- non, si la préparation injectable est trop acide, trop alcaline, très irritante (chlorure de potassium) mais, sur le plan pharmaceutique, l'opération peut être discutable;
- le goût est le plus souvent très désagréable et le coût peut devenir excessif;
- par définition, 100 % de la quantité d'un médicament injecté par voie intraveineuse sont résorbés. On peut dire qu'en général la biodisponibilité d'une forme orale est inférieure à la biodisponibilité d'une solution injectable. Toutefois, elle peut être voisine (exemple : péfloxacin, *Péfloxacin*).

Voies transmuqueuses

Les voies transmuqueuses consistent en l'administration du médicament sur ou au travers d'une muqueuse. Elles permettent donc, soit une action locale, soit une action générale du fait de la pénétration du principe actif au travers de la muqueuse et de sa diffusion vers un autre tissu ou organe.

Voie buccale

DÉFINITION. La voie buccale se divise en deux voies : sublinguale et perlinguale.

► **La voie sublinguale** est l'administration d'un médicament sur la muqueuse située sous la langue. Cette voie permet une action générale, rapide, et limite le premier passage hépatique.

► **La voie perlinguale** correspond à une résorption par la muqueuse de la langue et de la face interne des joues (figure 6.1).

Les formes concernées sont :

- comprimés;
- granules (homéopathie);
- solutions;
- sprays;
- lyocs.

AVANTAGES. Cette voie d'administration est :

- pratique;
- **rapide** (crise d'angor);
- à usage sûr;
- un barrage pour le premier passage hépatique (trinitrine).

MODE D'EMPLOI. Le médicament peut se prendre de deux façons différentes :

- sublinguale : placer le comprimé sous la langue du patient, lui demander de le garder en place jusqu'à ce qu'il soit absorbé;

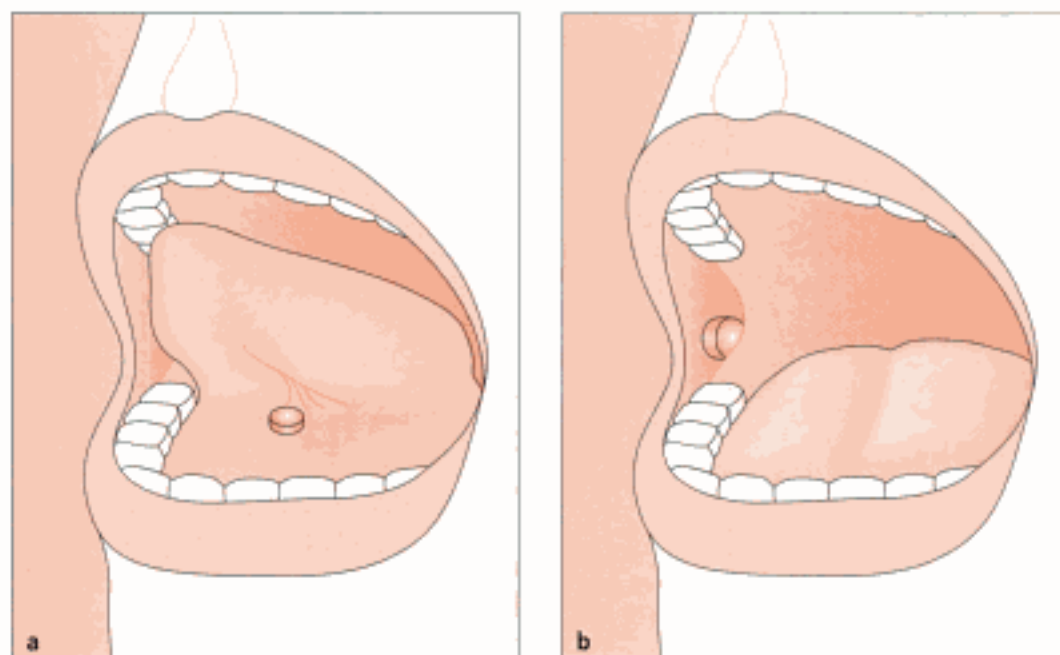


Fig. 6.1 La voie buccale.
a. La voie sublinguale.
b. La voie perlinguale.

– perlinguale : placer le comprimé entre la joue et les dents du patient. Lui dire de fermer la bouche et de garder le comprimé contre la joue jusqu'à ce qu'il soit absorbé. Vérifier l'état de la bouche plusieurs fois par jour (risque d'ulcération).

Voie rectale

DÉFINITION. La voie rectale est l'administration d'un médicament dans le rectum sur la muqueuse rectale, richement vascularisée. Cette voie permet une action générale (après résorption) ou locale.

Les formes concernées sont :

- suppositoires : action locale et générale;
- pommade : action locale;
- lavement nutritif ou médicamenteux à action locale (laxative, antiseptique) ou générale (antipyrétique, sédatif, nutritif).

AVANTAGES. Cette voie est plus sûre si le malade est inconscient ou incapable d'avaler. De plus elle est efficace pour traiter les vomissements et n'irrite pas la partie supérieure du tube digestif. Le médicament n'est pas détruit dans l'estomac ni dans l'intestin grêle, la biotransformation hépatique

n'est que partiellement évitée car une des veines rectales se jette dans la veine porte.

INCONVÉNIENTS. Cette voie d'administration peut pourtant :

- être inconfortable et gênante pour le patient;
- provoquer des irritations;
- créer une résorption irrégulière (parfois rejet immédiat réflexe chez le nouveau-né);
- entraîner un réflexe vagal en ce qui concerne l'administration d'un suppositoire (précautions à prendre chez les cardiaques).

Il faut veiller à ne pas heurter la dignité du patient lors de toute administration par voie rectale.

Voie vaginale

DÉFINITION. La voie vaginale est l'administration d'un médicament dans le vagin, généralement pour une action locale en raison de la perméabilité plus faible que celle des autres muqueuses. Les traitements sont à visée antiseptique, antibiotique, antifongique, antiparasitaire, hormonale, obstétricale ou contraceptive.

Les formes concernées sont :

- capsules vaginales;

- comprimés vaginaux (ovule sec);
- ovules;
- crèmes et gélées vaginales.

MODE D'EMPLOI. Certains produits s'administrent à l'aide d'un applicateur, d'une canule ou d'une poire vaginale. La patiente doit adopter une position adéquate (allongée de préférence s'il s'agit d'un ovule) pour permettre une application ou une introduction en profondeur dans le vagin.

INSTILLATION DE GOUTTES À UN ADULTE OU UN ENFANT

Faire moucher le patient pour chasser l'excès de mucosités puis ouvrir la narine en repoussant l'extrémité du nez, la tête du patient étant rejetée vers l'arrière, et enfin introduire le compte-gouttes dans la narine en veillant à ne pas toucher la muqueuse nasale pour éviter une contamination. Le compte-gouttes doit être maintenu dans l'axe du nez afin de permettre l'écoulement du médicament sur la paroi postérieure de la narine et non vers la gorge. Le patient doit maintenir sa tête inclinée vers l'arrière environ 5 minutes.

INSTILLATION DE GOUTTES À UN NOURRISSON

Porter le nourrisson sur un bras et incliner sa tête en arrière puis procéder ensuite comme chez l'adulte. S'il inhale une quantité trop importante de médicament, une aspiration naso-trachéale peut être nécessaire. Un nouveau-né ayant une congestion nasale a des difficultés à téter, donc il convient d'administrer les gouttes 20 à 30 minutes avant chaque tétée.

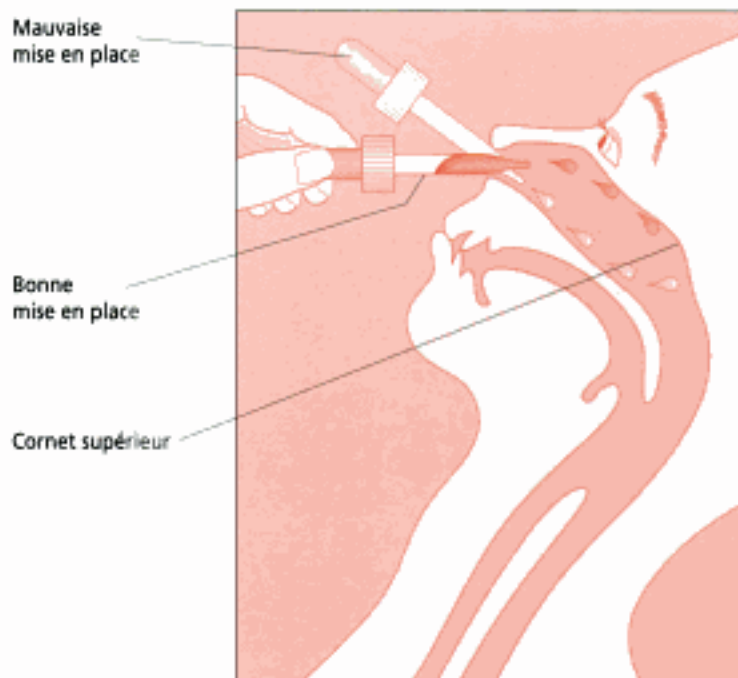


Fig. 6.2 Mise en place d'une voie nasale.

CONSEILS. Le traitement s'accompagne souvent de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton). Les douches vaginales sont à proscrire ainsi que des toilettes intempestives. Le traitement ne doit pas être interrompu pendant les règles. L'emploi des tampons vaginaux doit être proscrire pendant le traitement. L'utilisation de cette voie ne contre-indique pas les rapports sexuels.

Voies aériennes supérieures et ORL

L'infirmier(e) procède à l'administration d'un médicament sur les muqueuses des cavités nasales, de la bouche, du pharynx ou du conduit auditif (voie auriculaire) en vue d'une action locale.

DÉFINITION. L'utilisation de la voie nasale consiste en l'instillation d'un médicament liquide dans le nez du patient sous forme de gouttes ou d'aérosols (figure 6.2).

Les traitements sont à visée : décongestionnante, anti-inflammatoire, anti-infectieuse, antiseptique, antiallergique, hémostatique, anesthésique.

Les formes concernées sont :

- gouttes;
- aérosols;
- pommades;
- mèches imprégnées.

EFFET THÉRAPEUTIQUE. L'effet recherché par l'utilisation par voie nasale peut être un effet général, systémique, lorsque le principe actif délivré ne peut être administré par voie orale : c'est le cas, par exemple, de la desmopressine, un agoniste de l'hormone antidiurétique et bientôt de certaines insulines.

DÉFINITION. La voie auriculaire consiste en l'administration de solutés dans le conduit auditif. Un tel traitement est toujours à visée locale. Les traitements sont à visée : antibouillon (céruménoles), anti-infectieuse, antalgique, anti-inflammatoire.

Les formes concernées sont :

- gouttes auriculaires ;
- lavages.

MODE D'EMPLOI. L'administration de gouttes auriculaires s'effectue en plusieurs étapes :

- se laver les mains ;
- réchauffer le flacon 2 minutes entre les mains pour porter le médicament à la température du corps (agiter le flacon si cela est conseillé avant de l'ouvrir) ;
- remplir le compte-gouttes ;
- si l'administration est faite par le patient lui-même, celui-ci peut s'allonger sur le côté opposé de façon à exposer l'oreille à soigner ;
- tirer doucement le sommet de l'oreille vers le haut et vers l'arrière pour exposer le conduit auditif ;
- disposer le compte-gouttes au-dessus de l'oreille, en veillant à ne pas le toucher, afin d'éviter une contamination ;
- instiller le nombre de gouttes prescrites ;
- demander au patient de demeurer sur le côté environ 10 minutes.

Voie bucco-pharyngée

DÉFINITION. La voie bucco-pharyngée consiste en l'administration d'un médicament sur les muqueuses de la bouche et du pharynx en vue d'une action locale.

Les traitements sont à visée : décongestionnante, antiseptique, antifongique, anti-infectieuse, antalgique.

Les formes concernées sont :

- pastilles à sucer ;
- pulvérisations ;
- gargarisme ;
- soins de bouche ;
- bains de bouche ;
- comprimés (ex. : comprimés gynécologiques et nystatine (Mycostatine) pour candidose buccale).

MODE D'EMPLOI. L'infirmier(e) manipule toujours avec des mains propres. Lors de l'administration de pastilles, il (elle) doit prévenir le patient de ne pas les mâcher mais de les laisser fondre dans la bouche (attention aux patients diabétiques car certaines pastilles contiennent du sucre).

DÉMARCHE INFERMIÈRE

MODALITÉS DE RÉALISATION D'UN LAVAGE D'OREILLE

LE MATÉRIEL NÉCESSAIRE EST LE SUIVANT :

- une poire ;
- une solution tiède contenant un antiseptique additionné d'un corps mouillant ;
- un haricot.

PUIS PROCÉDER AINSI :

- tirer le pavillon de l'oreille vers le haut et vers l'arrière pour exposer le conduit ;
- instiller environ 50 mL de soluté réchauffé ;
- orienter le jet vers le haut du conduit auditif, non vers le tympan. Ne pas exercer une pression trop forte pour ne pas blesser le conduit.

Voie oculaire

DÉFINITION. La voie oculaire est la voie d'application des médicaments destinés à traiter une affection de l'œil, une infection de la conjonctive, de la cornée, des paupières, une endophtalmie, ou à préparer une intervention sur l'œil. Le traitement est à visée locale : antiseptique, antibiotique, anesthésique, mydriatique, cicatrisante ou humidifiante (larmes artificielles).

Les formes concernées sont :

- collyres et solutés d'irrigation ;
- pommades ophtalmiques ou onguents ;
- nouvelles formes galéniques permettant une diffusion lente de principes actifs, appliquées dans le sac conjonctival ou sur la cornée.

Le flacon de collyre ne doit pas être utilisé plus de 8 jours après son ouverture.

MODE D'EMPLOI. Les collyres sont instillés dans le cul-de-sac conjonctival. Ils sont très rapidement éliminés par les larmes et leur application doit être fréquemment répétée. Les solutés doivent être réchauffés à température ambiante.

Voie pulmonaire

DÉFINITION. La voie pulmonaire est l'administration par voie respiratoire d'aérosols formés de fines particules, dont le diamètre permet, s'il est suffisamment faible, d'atteindre les bronchioles terminales et les alvéoles pulmonaires. L'administration est réalisée par le nez ou la bouche. Il s'agit d'un traitement de fond dans l'asthme et la bronchite chronique.

Les formes concernées sont :

– aérosol-doseur (spray) : d'utilisation pratique, il permet le traitement ambulatoire et un dosage précis par pré-régla de substances actives. Potentialisation des effets lorsqu'il s'associe à une chambre d'inhalation;

– générateur d'aérosol réutilisable surtout utilisé en milieu hospitalier (ou à domicile à long terme);

– nébulisation, il en existe trois types : nébulisation mécanique, nébulisation ultrasonique, nébulisation par aérosol pneumatique.

DÉMARCHE INFIRMIÈRE

MODALITÉS DE L'INSTILLATION OCULAIRE

DÉFINITION

C'est l'administration entre les paupières d'un médicament sous forme liquide (goutte ou collyre). Le produit est instillé dans le cul-de-sac conjonctival.

BUT

Le but recherché est de traiter localement une pathologie oculaire (infection), d'humidifier l'œil (larmes artificielles) ou de préparer l'œil à un geste chirurgical.

MATÉRIEL

Il faut se procurer du coton très compact ou des compresses (stériles pour un opéré) ainsi qu'un flacon du collyre prescrit (bien vérifier la date de péremption).

DÉROULEMENT DU SOIN

Il est nécessaire de :

- vérifier la prescription : nom du collyre, fréquence, œil droit ou œil gauche;
- vérifier la date d'ouverture du flacon;
- réchauffer à température ambiante le soluté d'instillation;
- se laver les mains;
- installer le malade confortablement en position assise ou semi-assise;
- se placer face au malade;
- utiliser une lotion antiseptique (*Dacryosérum*) avant le soin si les paupières sont collées;
- demander au malade de regarder vers le haut pendant la durée de l'instillation;
- appuyer sur la paupière inférieure à l'aide de l'index (au niveau temporal) et tirer ensuite doucement vers le bas pour dégager le cul-de-sac inférieur;
- renverser le flacon avec la main libre au-dessus de l'œil et y laisser tomber le nombre de gouttes prescrit (pour ne pas provoquer de réflexe de clignement, il ne faut pas que le flacon touche la conjonctive ni que les gouttes tombent de trop haut);
- attendre quelques secondes après l'instillation et pendant ce temps demander au patient de regarder toujours vers le haut puis laisser doucement la paupière inférieure revenir à sa position normale (le malade peut fermer doucement les yeux sans serrer);
- essuyer le surplus de collyre qui coule sur la joue;
- placer en cas de prescription d'un pansement occlusif une rondelle sur les paupières fermées sous l'arcade sourcilière, fixer à la peau avec du sparadrap hypoallergique.

PRÉCAUTIONS

Il est important de :

- ne jamais appuyer sur le globe oculaire;
- s'il s'agit d'une instillation après intervention chirurgicale oculaire, de faire très attention, car les structures sont fragiles.

TRANSMISSIONS

L'infirmier(e) doit veiller à :

- noter le soin;
- signaler s'il y a présence de rougeur ou d'irritation.

RÔLE ÉDUCATIF

L'infirmier(e) doit apprendre au malade ou à sa famille à réaliser le soin (dans le cas où le malade est seul, lui conseiller de se placer devant un miroir).

Conseils d'utilisation :

- ne pas exposer à la chaleur les collutoires sous forme pressurisée;
- nettoyer l'embout des vaporisateurs après chaque utilisation.

MODE D'ACTION :

- humidification des voies aériennes et fluidification des sécrétions;
- entretien du surfactant alvéolaire;
- renforcement des défenses spécifiques de la muqueuse bronchique;
- régulation de la motricité bronchique par stimulation des systèmes sympathique et parasympathique.

Les médicaments utilisés sont :

- bêta-2-cinétiques;
- anticholinergiques;
- anti-inflammatoires;
- antibiotiques;
- fluidifiants.

MODE D'EMPLOI. L'administration par voie pulmonaire s'effectue en différentes étapes :

- vérifier la prescription médicale, la dose, la date, le nombre de séances, la durée prévue, le matériel à utiliser;
- planifier le soin (loin des repas et des prélèvements);
- installer l'aérosol avant la visite du kinésithérapeute pour faciliter l'expectoration;

– respecter un délai entre chaque aérosol médicamenteux différent;

– ne jamais mélanger dans le nébuliseur des médicaments sans prescription médicale;

– avertir le patient du soin;

– l'installer en position assise ou demi-assise;

– prévoir mouchoir et crachoir : faire moucher et cracher le patient avant l'installation de l'appareil;

– lui expliquer le but et le déroulement du soin;

– brancher l'appareil et vérifier le bon fonctionnement (propulsion d'un brouillard médicamenteux);

– lui expliquer comment respirer : inspiration profonde par le nez, expiration par la bouche;

– lui donner la sonnette;

– noter l'heure du branchement, surveiller le patient les cinq premières minutes puis fréquemment. Surveillance des paramètres, pouls, TA, saturation (si monitoring), 15 minutes après l'arrêt de l'aérosol mécanique et 5 minutes après pour l'aérosol ultrasonique;

– après le soin, débrancher l'appareil, inciter le patient à cracher, noter dans les transmissions le soin, l'état du patient;

– nettoyer l'appareil, le stériliser à froid, le laisser sécher à l'air libre dans la chambre du patient. Bien qu'à usage unique, le matériel peut être réutilisé pour le même patient.

Voies cutanée et percutanée

DÉFINITION. Il est possible d'administrer un médicament en l'appliquant directement sur la peau. Cette méthode est le plus souvent utilisée pour obtenir un traitement local (liquide antiseptique sur une plaie, gel anti-inflammatoire sur une articulation douloureuse...), mais permet aussi des traitements généraux. Dans ce dernier cas, la résorption du médicament à partir de la peau conduit à son passage dans la circulation sanguine systémique, tout en évitant le premier passage hépatique, qui limite l'action de médicaments fortement métabolisés par le foie quand ils sont administrés *per os*.

Les formes concernées sont :

- pommades;
- crèmes;
- gels;
- systèmes transdermiques.

Pommades, crèmes, gels

DÉFINITION. « Ce sont des préparations de consistance molle destinées à être appliquées sur la peau et sur les muqueuses. Elles sont constituées d'un excipient simple ou complexe, au sein duquel se trouve dispersé ou dissous un ou plusieurs principes actifs. » (Codex)

On les utilise dans deux buts :

- pour obtenir une action locale généralement thérapeutique mais aussi protectrice;
- pour obtenir une action générale, c'est le cas des pommades utilisées pour les massages.

► **Les excipients**, dans cette forme galénique, ont donc une grande importance. Ils doivent posséder certaines qualités, notamment être stables, ne pas

irriter la peau, ne pas modifier le principe actif. Ils doivent également être d'application aisée (souplesse, onctuosité), être plus ou moins pénétrants, plus ou moins miscibles aux sécrétions de la peau :

– Lorsqu'on veut obtenir une action générale, on doit choisir un excipient qui diffuse bien; on utilise les crèmes qui sont des pommades plus fluides. Il ne faut donc pas prescrire indifféremment crème ou pommade quand on a le choix. Les crèmes pénètrent mieux, elles sont donc destinées à une action générale plus que locale (massages sportifs ou autres).

– Lorsqu'on veut au contraire obtenir une action locale généralement thérapeutique mais aussi protectrice, on utilise des excipients qui diffusent peu, type vaseline.

► **Principes actifs.** Il faut avoir à l'esprit qu'il existe dans tous les cas une résorption et une diffusion systémique plus ou moins importante des principes actifs. Dans certaines conditions particulières (peau fine du nouveau-né prématuré, brûlure, excoriation cutanée, pansement occlusif...), la fraction résorbée peut être quantitativement importante et générer des effets secondaires.

La supplémentation hormonale en 17- β -estradiol, qui ne peut être administré *per os*, est délivrée à la ménopause sous forme de gel (Estradose, Estrojel).

Systèmes transdermiques

DÉFINITION. À partir d'un dispositif (ou patch) transdermique, le médicament pénètre progressivement à travers les différentes couches de la peau intacte puis est résorbé dans la circulation générale. Il existe deux types de dispositifs :

- une forme matricielle semi-solide ou solide, dans laquelle se trouvent dissous les principes actifs, placée directement au contact de la peau, fixée au centre d'un support adhésif imperméable;
- un réservoir, dont la paroi en contact avec la peau délivre le principe actif selon une cinétique bien définie de diffusion.

AVANTAGES. Cette voie comporte de nombreux avantages :

- bonne observance (auto-administration aisée);
- efficacité longue (1 à 8 jours selon les spécialités);

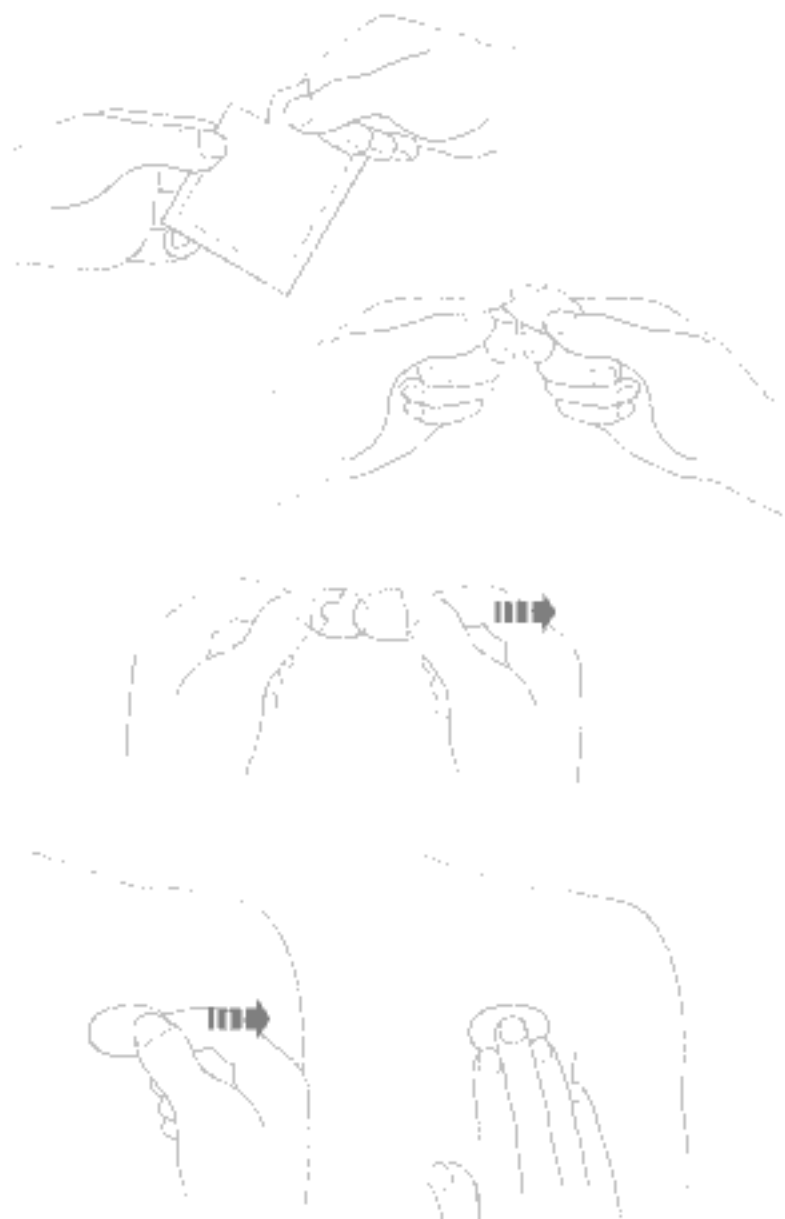


Fig. 6.3 Mise en place d'un pansement occlusif. Déchirer le sachet à partir des encoches, retirer soigneusement la feuille protectrice grâce à la languette, appliquer le dispositif transdermique sur la peau en pressant pendant 10 secondes.

– stabilité des concentrations plasmatiques de médicaments de courte demi-vie;

– court-circuit du premier passage hépatique (le métabolisme au niveau de la peau n'est pas nul, mais est très modeste en comparaison).

Les médicaments actuellement délivrés par cette voie sont les hormones (estradiol [Estraderm TTS]), les dérivés nitrés (trinitrine [Nitroderm TTS, Condi-patch, Diafisor]), la scopolamine (Scopoderm TTS) et la nicotine (Nicopatch).

INCONVÉNIENTS. Les inconvénients sont mineurs :

- irritation locale liée au principe actif ou au dispositif;
- coût élevé.

CONSEIL. Lors du renouvellement, on conseille de mettre le nouveau patch à un autre endroit que le premier, un quart d'heure avant de retirer celui-ci. Dans le cas des dérivés nitrés (durée d'action 24 heures), on réalise en revanche une fenêtre journalière pour limiter les résistances.

MODE D'EMPLOI. Le produit est déposé sur la surface cutanée puis doit être traité d'une de ces trois façons :

- verser directement une quantité adaptée;
- appliquer à l'aide d'une compresse préalablement imprégnée;
- poudrer puis procéder à une friction, un massage ou une onction avec éventuellement mise en place d'un pansement occlusif ou non (figure 6.3).

Voie parentérale

DÉFINITION. La voie parentérale regroupe toutes les voies d'administration autres que la voie digestive.

Voie sous-cutanée

DÉFINITION. La voie sous-cutanée est l'injection d'un médicament sous l'hypoderme. Cette voie est plus profonde que la voie intradermique. Le produit est résorbé par le tissu conjonctif et le tissu adipeux. La voie sous-cutanée est utilisée quand on veut que le médicament fasse lentement effet. C'est une voie à visée générale.

Les principaux médicaments administrés par la voie sous-cutanée sont :

- l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et calcique (anticoagulant);
- l'insuline (injection SC ou pompe);
- l'antibiothérapie (nétilmicine [Nétramidine]);
- certains antalgiques morphiniques;
- l'adrénaline;
- les vaccins.

AVANTAGES. Cette voie peut être utilisée quand :

- le médicament est dégradé dans le tube digestif;
- le malade est incapable d'avaler.

CONTRE-INDICATIONS. Il est préférable de ne pas administrer le médicament par voie sous-cutanée en cas de :

- mauvaise irrigation sanguine;
- mauvais état cutané (brûlés, traumatisés...);
- volume important à injecter.

LE RÔLE DE L'INFIRMIER(E) est l'éducation des patients, qui concerne : la préparation du produit, la région de l'injection, les gestes, la conservation des produits, le moment de l'injection, la surveillance des effets... car les traitements sont administrés au long cours (insuline, héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et calcique).

Voie intradermique

DÉFINITION. La voie intradermique est l'injection dans le derme de principes actifs dont il faut apprécier facilement la réaction à l'injection. Les résultats ne sont pas immédiats car les capillaires du derme ont une vitesse d'absorption plus lente que les tissus sous-cutanés ou les muscles. Cette voie est généralement utilisée pour :

- l'immunothérapie (exemple du BCG);
- une antigénothérapie diagnostique cutanée (exemple de l'intradermoréaction à la tuberculine).

MODE D'EMPLOI ET SITES D'INJECTION DE L'INSULINE

- La seringue remplie, délimiter la zone d'injection (figure 6.4).
- Nettoyer la peau à l'eau (ne jamais utiliser d'alcool). Cette manœuvre peut être effectuée d'une seule main.
- Tendre la peau entre le pouce et l'index. Enfoncer la seringue montée ou le stylo injecteur d'un coup sec, sans hésitation, à 90°.
- Lorsque l'injection est terminée, retirer l'ensemble aiguille-seringue ou stylo d'un geste sec. Ne pas masser la zone d'injection.
- Éliminer l'aiguille dans le container sans la manipuler.

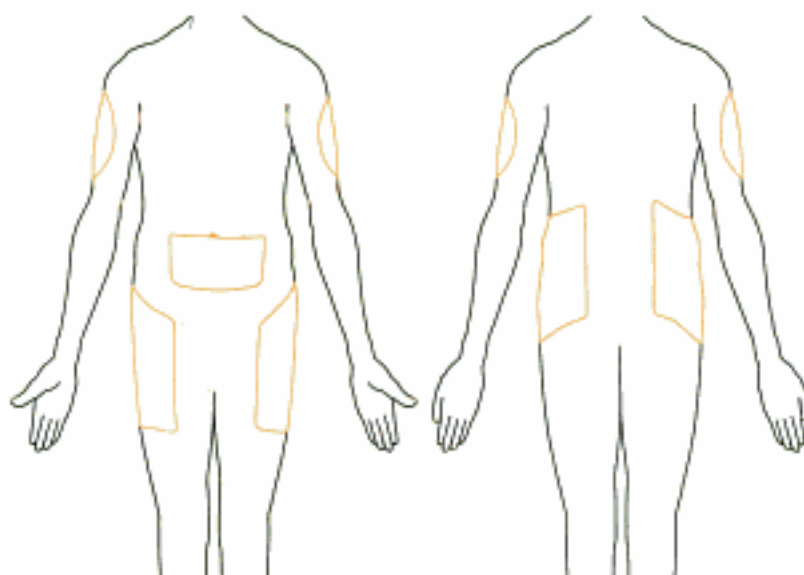


Fig. 6.4 Sites d'injection de l'insuline.

INCONVÉNIENTS. Il existe un risque de réaction allergique au produit qui peut être locale (prurit) ou générale (dyspnée, choc anaphylactique).

MODE D'EMPLOI. Le matériel est composé de :

- une aiguille ID de 0,9 à 1,6 cm de longueur et de 4,5/10 de mm de diamètre avec un biseau court;
- une seringue (exemple : une seringue à tuberculine de 1 mL);
- coton et antiseptique.

Voir Démarche infirmière, *Pratique des tests tuberculiniques*, page 41.

Voie intramusculaire

DÉFINITION. C'est l'injection, dans l'épaisseur du tissu musculaire, d'un médicament. Le tissu musculaire possède de nombreux vaisseaux sanguins et

peu de terminaisons nerveuses sensorielles. Cette voie est à visée générale.

Les formes concernées sont :

- suspensions aqueuses;
- solutions huileuses.

AVANTAGES. Les avantages sont :

- l'action rapide du principe médicamenteux;
- l'action de longue durée;
- l'administration possible quand le capital veineux est épuisé;
- peu d'effets secondaires digestifs (peu de vomissements);
- une voie possible chez un patient inconscient ou incapable d'avaler.

INCONVÉNIENTS. Cette voie ne peut absolument pas être employée chez les patients sous héparinothérapie, anticoagulants oraux et fibrinolytiques.

14 PRÉTESTER LA RÉACTION INTRADERMIQUE

OBJECTIFS

Évaluer la mémoire immunologique d'un sujet vis-à-vis du bacille de Koch (BK).

MATÉRIEL

• **Intradermoréaction à la tuberculine** (c'est la méthode de référence) :

- une ampoule de tuberculine purifiée spéciale pour intradermoréaction. Se conformer à la prescription médicale pour la concentration (10 unités);
- une ampoule correspondante de solvant : une seringue de 1 mL, une aiguille à injection intradermique courte (1 cm, 5/10 de mm) à biseau court, un flacon d'éther;
- un tampon;
- un container à aiguilles.

• **Bague tuberculinique** (monotest) :

- une bague tuberculinique;
- un flacon d'éther;
- un tampon;
- un container à aiguilles.

TECHNIQUE DES TESTS TUBERCULINQUES

• **Intradermoréaction :**

- préparation de la solution de tuberculine;
- désinfection de la peau avec tampon imbibé d'éther (injection intradermique à la face antéro-externe de l'avant-bras);
- tendre la peau;
- introduire l'aiguille, biseau vers le haut, sous l'épiderme tangentielle à la surface de la peau;
- l'injection de la tuberculine doit produire une petite saillie blanche gaufrée;
- la distension des pores de la peau provoque le phénomène de la peau d'orange;
- il faut injecter 0,1 mL de solution de tuberculine;
- faire un repère au crayon sur la peau pour faciliter la lecture;
- éliminer l'aiguille dans un container à déchets tranchants.

• **Bague tuberculinique**

Il faut procéder en différentes étapes :

- dégraisser la peau à l'éther;
- imprégner les pointes du chaton de la bague baignant dans la tuberculine;

- enlever le capuchon protecteur;
- placer la bague sur le pouce, les pointes étant dirigées vers la face palmaire;
- empoigner l'avant-bras du sujet et appuyer fermement les pointes dans la zone de peau préalablement nettoyée;
- laisser imprégner quelques minutes avant de recouvrir l'avant-bras;
- faire un repère au crayon pour faciliter la lecture.

LECTURE

- L'allergie à la tuberculine est une hypersensibilité retardée;
- la réaction spécifique à la tuberculine ne doit donc être évaluée qu'après un délai de quelques jours;
- 72 heures pour l'intradermoréaction, trois à cinq jours pour la bague.

La lecture des réactions cutanées à la tuberculine se fait essentiellement avec la pulpe du doigt :

- il faut palper une saillie indurée d'une dimension minimale pour dire que la réaction est positive : 5 mm de diamètre pour l'intradermoréaction, 4 mm pour la bague tuberculinique;
- on appréciera aussi et on pourra mesurer la zone simplement érythémateuse qui peut déborder l'induration;
- quand l'allergie cutanée à la tuberculine est violente, la réaction est phlycténulaire;
- quand il y a une simple rougeur sans infiltration ou quand l'induration est inférieure au minimum exigé, la réaction est considérée comme négative.

Une réaction positive signifie soit que le sujet a été vacciné par le BCG, soit qu'il a été mis en contact avec le BK.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Seule l'intradermoréaction (IDR) est standardisée : lecture à la 72^e heure, on mesure le diamètre transversal de l'induration. L'interprétation de l'IDR doit être rigoureuse, elle se fonde sur la taille de la réaction, le contexte clinique et épidémiologique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il faut veiller à ne pas léser :

- les vaisseaux sanguins (hémorragie, hématome, voie d'administration faussée);
- les nerfs.

Elle peut être difficile d'emploi chez les personnes très maigres ou dénutries.

Voie intraveineuse

DEFINITION

La voie intraveineuse est l'administration dans les veines superficielles d'un principe médicamenteux. Il existe plusieurs modalités :

– intraveineuse directe (IVD) : injection directe dans la veine plus ou moins rapidement (IVD lente ou IVD flash);

– perfusion intraveineuse : utilisée pour l'administration de volumes importants (à partir de 50 mL jusqu'à plusieurs litres par jour). La perfusion nécessite un dispositif adapté (tubulure à perfusion ou perfuseur). Il est possible également d'injecter un médicament dans la tubulure à perfusion (par un robinet ou un site d'injection en latex) : on parle alors d'injection intratubulaire (IT).

DÉMARCHE INFIRMIÈRE

MODALITÉS PRATIQUES DE L'INJECTION INTRAMUSCULAIRE

MATÉRIEL

On utilise :

- une aiguille IM;
- une seringue en plastique (ou en verre);
- un coton antiseptique;
- un container à aiguilles.

LIEUX D'INJECTION

Il y a cinq lieux possibles mais les deux les plus utilisés sont :

- la région fessière quart supéro-externe (le patient peut être assis, ou couché sur le ventre ou sur le côté);
- le muscle vaste externe et droit antérieur appelé « pli du pantalon ». Cette zone d'injection est surtout utilisée pour les auto-injections (facile d'accès) et chez les enfants. Elle est peu vascularisée et ne possède pas de nerf important. Le patient est en position assise ou allongée.

TECHNIQUE

Il faut successivement :

- délimiter la zone d'injection;
- la nettoyer à l'aide d'un coton imbibé d'antiseptique;
- tendre la peau autour du point d'injection pour faciliter l'introduction de l'aiguille;
- introduire l'aiguille selon un angle de 90° avec un mouvement rapide;
- s'assurer que l'injection n'a pas lieu en intraveineux en aspirant légèrement;
- injecter le médicament selon un rythme lent et régulier;
- quand l'injection est terminée, retirer rapidement l'aiguille et l'éliminer dans le container;
- décontaminer et appliquer un petit tampon s'il survient un léger saignement;
- surveiller les effets du médicament et le site d'injection.

Les formes concernées sont au nombre de trois :

- la préparation injectable : solution, émulsion présentée en ampoule, en ampoule bouteille ou en flacon en verre;
- la préparation pour perfusion : solution ou émulsion présentée en flacon en verre ou plastique ou en poche en plastique;
- la poudre pour préparation injectable (poudre lyophilisée à reconstituer) présentée sous forme de flacon en verre + solvant.

AVANTAGES. Le médicament est efficace immédiatement parce qu'il est injecté directement dans le système circulatoire du malade.

INCONVÉNIENTS. L'administration par voie intraveineuse présente deux inconvénients :

- le médicament peut provoquer un choc anaphylactique;

– il est susceptible d'irriter la veine ou de provoquer une extravasation, une infection, ou plus rarement une embolie gazeuse.

Cathétérisme endoveineux

DÉFINITION. Il consiste en la pose d'un cathéter endoveineux, permettant l'introduction continue ou discontinue, à un rythme variable selon la prescription, de liquides de perfusion par voie IV (le liquide de perfusion est stérilisé).

AVANTAGES. La durée de vie d'un cathéter est longue, le débit régulier de la perfusion est plus ou moins rapide.

RÈGLEMENTATION. La pose d'un cathéter endoveineux est un acte relevant de l'article 6 (sur prescription) la surveillance des cathéters et des perfusions sont des actes relevant de l'article 5 (rôle propre) du décret du 11 février 2002 relatif aux compétences IDE.

La pose d'un cathéter central relève de la compétence du médecin.

BUT. Maintenir un abord veineux en vue d'un traitement IV de longue durée.

Perfusion

Perfusion continue

AVANTAGES. Elle présente quatre avantages :

- elle est moins irritante que l'injection flash;
- elle permet le maintien d'un taux thérapeutique constant;
- elle exige moins de mélange et de manipulation qu'une méthode intermittente;
- elle est facile à arrêter.

INCONVÉNIENTS. Cette voie d'administration présente quatre inconvénients :

- ce système peut être dangereux si le débit IV n'est pas attentivement surveillé;
- de nombreux médicaments ne restent pas stables pendant toute la durée nécessaire à cette méthode;
- les risques de complications comprenant l'extravasation, l'infection générale et l'embolie gazeuse augmentent;
- le mélange de médicaments peut provoquer une incompatibilité.

MODALITÉS PRATIQUES DE L'INJECTION INTRAVINEUSE

MATÉRIEL

On utilise une seringue remplie de produit médicamenteux (après vérification de la prescription écrite), montée sur une aiguille IV.

TECHNIQUE

L'infirmier(e) doit :

- placer une protection sous le bras, la main;
- disposer le garrot de caoutchouc au-dessus de la veine à ponctionner (de sorte que le pouls soit encore perceptible);
- se laver les mains.

Puis il (elle) procède à une antiseptie large de la peau du patient, repère la veine, la palpe (diamètre, trajet, mobilité, consistance) et l'immobilise en tirant la peau. Il (elle) introduit l'aiguille dans la veine, biseau en l'air, en piquant en biais (angle aigu) et en perforant franchement la paroi, puis stabilise l'aiguille à 1 ou 2 cm en deçà du point de ponction.

Une aspiration immédiate ramène du sang dans la seringue, l'infirmier(e) enlève le garrot et injecte lentement le liquide, en réaspirant de temps en temps et en observant les réactions du malade. Lorsque l'injection est terminée, l'infirmier(e) retire le montage, aiguille et seringue ensemble, et l'élimine dans un container adapté sans le manipuler. Ensuite, il (elle) comprime le point de ponction avec un tampon sec pendant quelques secondes pour assurer l'hémostase et met un sparadrap de maintien. La transmission du soin doit apparaître dans le dossier du malade et l'infirmier(e) doit surveiller les effets du médicament.

INJECTION INTRATUBULAIRE

Lorsqu'un malade est sous perfusion, le produit peut être injecté dans la tubulure. L'infirmier(e) vérifie alors le reflux (comme pour une perfusion), décontamine le caoutchouc de la tubulure, clampé la perfusion, pique dans la lumière du caoutchouc dans le sens de la perfusion et injecte lentement. Il (elle) retire la seringue montée et l'aiguille en même temps, puis ouvre à nouveau le régulateur de débit.

INJECTION PAR ROBINET (figure 6.5)

L'infirmier(e) décontamine le robinet, ôte le bouchon en le conservant de façon stérile sur la compresse, adapte la seringue au robinet en faisant communiquer la seringue et la tubulure qui va à la veine. Il (elle) clampé la perfusion puis injecte lentement après avoir vérifié le reflux, il (elle) remet la communication antérieure, rebouche le robinet et ouvre le régulateur de débit à nouveau.

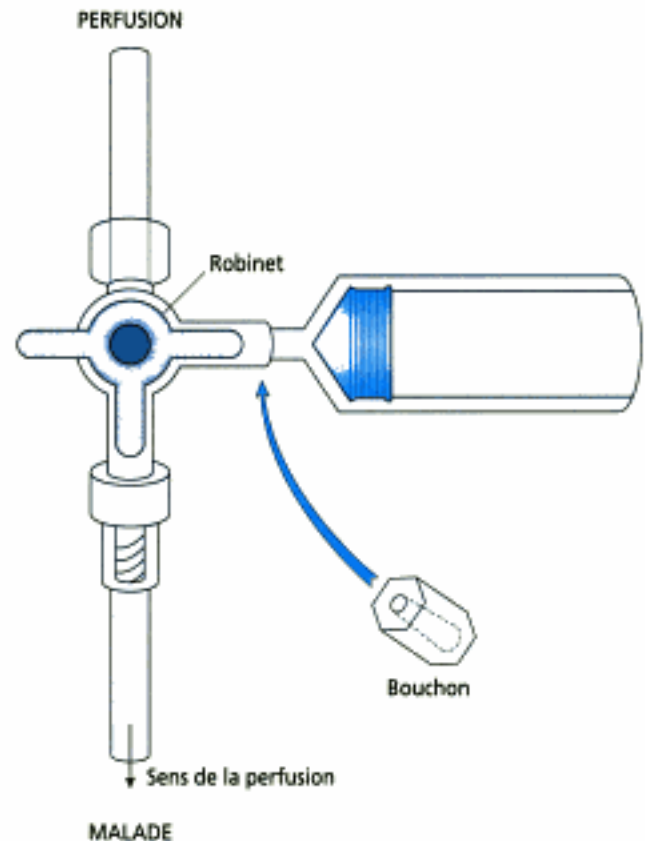


Fig. 6.5 Injection par robinet :
mettre en communication la seringue
et la tubulure allant à la veine.
Le reflux veineux doit être vérifié
avant l'injection IV.

MODALITÉS PRATIQUES DE LA POSE DE CATHÉTER

CONDITIONS PRÉALABLES

La condition essentielle d'une bonne tolérance du cathéter est qu'il doit être posé dans le respect le plus rigoureux des règles d'asepsie. Ce soin doit être pratiqué avec des gants stériles.

Avant la pose, une réflexion s'impose, à propos des éléments suivants.

CHOIX DU MATÉRIEL À UTILISER

La taille du cathéter est fonction de la concentration des solutés prescrits; pour les solutés hypertoniques, les lipides, les gros débits et/ou les solutions visqueuses, on utilise une veine de gros calibre (une petite veine peut s'altérer et les produits diffuser dans les tissus cutanés) et un gros cathéter. Les cathéters courts sont utilisés pour la perfusion de liquides isotoniques, non agressifs, de durée et de quantité limitée.

CHOIX DU SITE/ÉTAT VEINEUX DU PATIENT

L'infirmier(e) palpe les veines du malade pour en trouver une qui soit accessible, c'est-à-dire visible ou palpable, et souple. Une veine dure, tortueuse est plus difficile à cathériser. L'existence de zones cicatricielles, inflammatoires ou infectées contre-indique la mise en place de tout cathéter.

L'infirmier(e) utilise, chaque fois que cela est possible, l'extrémité distale de la veine pour pouvoir remonter ensuite.

Les lieux les plus adaptés sont (figure 6.6) :

- l'avant-bras (en premier lieu);
- la main;
- le pli du coude (en dernier lieu).

Le choix du site se fait aussi en tenant compte de l'avis et du confort du malade.

DURÉE DU TRAITEMENT PAR PERFUSION

L'infirmier(e) utilise les veines de l'avant-bras ou de la main gauche de la personne soignée, si celle-ci est droitier (si elle est gauchère, il faut choisir les sites au bras droit).

Pour les perfusions IV de plus de 4-5 jours, il est nécessaire de changer de bras et d'éviter les lieux proches des articulations (pour la mobilité du malade). Il faut commencer par les veines distales (sur la main) puis remonter vers le bras si nécessaire.

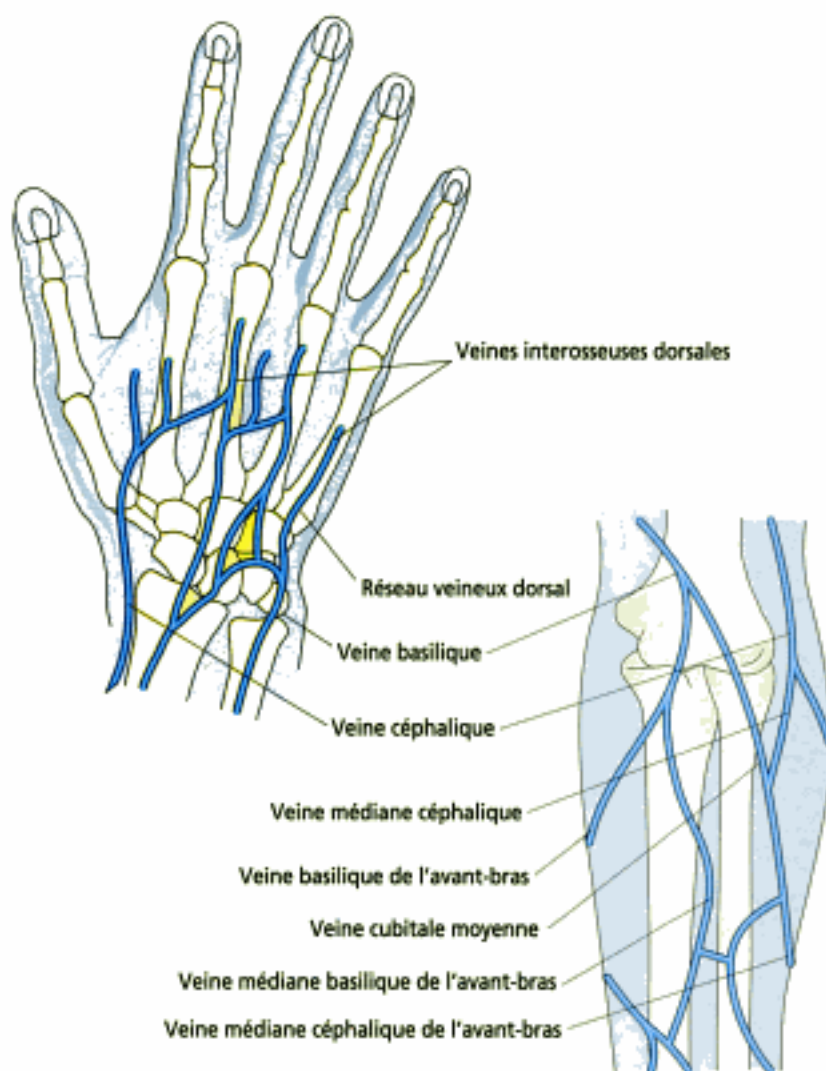


Fig. 6.6 Sites d'injection de l'insuline.

Attention. L'infirmier(e) ne peut pas poser une perfusion du côté où une patiente a subi une mastectomie.

On ne pratique plus aujourd'hui de cathétérisme/IV dans les jambes parce que le risque de thrombophlébite est plus grand qu'aux bras.

La surveillance d'un patient porteur d'une perfusion doit être attentive et globale.

Perfusion intermittente

DÉFINITION. C'est un dispositif de perfusion complémentaire. Le médicament est mélangé à un solvant ou peut être perfusé par intermittence sur une période donnée ou en une seule fois.

AVANTAGES

- La durée d'administration est plus longue que pour un flash IV et plus courte que pour des soins avec un goutte-à-goutte.
- Cette voie est moins susceptible de provoquer un choc ou un trouble du rythme qu'une injection flash.
- Elle irrite moins les veines qu'une injection flash.

INCONVÉNIENTS. Ceux-ci se situent au niveau :

- du coût;
- de la multiplication des risques de contamination étant donné la fréquence d'utilisation des raccordements;
- du mélange de médicaments (celui-ci peut provoquer une incompatibilité);
- de l'augmentation des risques de complications comprenant l'extravasation, l'infection générale et l'embolie gazeuse.

ADDITION DE MÉDICAMENTS. Sur une voie veineuse, l'addition des médicaments s'effectue soit :

- ▶ **En injectant les produits** dans le flacon ou la poche de perfusion, après avoir préalablement :
 - vérifié la présence de vide dans le flacon (claquement caractéristique à la perfusion) le cas échéant;
 - décontaminé la surface externe du bouchon de caoutchouc (sous l'opercule de protection qui est jetée);
 - inséré le filtre à air.

Les flacons de perfusion ainsi préparés doivent être mis en route dans l'heure qui suit leur préparation (circulaire n° 371 du 13 juin 1969).

▶ **Par le site d'injection** situé sur la tubulure de la perfusion :

- voie intraveineuse par injection intratubulaire, après avoir décontaminé le site;
- raccord en Y, robinet... : vérifier le retour veineux et l'état du point de ponction du cathéter;
- sur un site d'injection situé sur le réservoir (métrissette).

Surveillance d'une perfusion

La surveillance d'un patient porteur d'une perfusion doit être attentive et globale.

DÉMARCHE INFIRMIÈRE**MODALITÉS PRATIQUES DE LA POSE DE CATHÉTER PÉRIPHÉRIQUE****MATÉRIEL**

Le matériel demandé est :

- un cathéter choisi en fonction du (des) produit(s) à injecter et du capital veineux du malade;
- un container à aiguilles;
- un prolongateur avec un robinet soit à 2 voies, soit à 3 voies (si besoin);
- un régulateur de débit (*Dial a flo*);
- une paire de gants stériles;
- si pilosité, un rasoir et du savon liquide;
- des compresses stériles;
- un antiseptique;
- une bande adhésive (stérile);
- un pansement hermétique occlusif (transparent);
- une tubulure de perfusion;
- un flacon de perfusion.

PRÉPARATION DU SOIN

Il faut :

- préparer la perfusion;
- choisir le site d'injection;
- installer le malade confortablement;
- raser le site si nécessaire;
- disposer une protection sous le bras du malade.

EXÉCUTION DU SOIN

L'infirmier(e) doit veiller à :

- se laver les mains;
- préparer le cathéter et le matériel;
- poser le garrot;
- mettre les gants.

C'est la canule cathéter qui est poussée dans la veine après ponction et fixée avec la bande adhésive stérile, alors que l'aiguille est simultanément retirée et éliminée dans un container.

La tubulure de la perfusion peut être ainsi raccordée et le saignement est quasi nul, on règle alors le débit de façon adéquate après avoir vérifié le reflux. Un pansement occlusif transparent et hermétique est posé sur le site, afin qu'il puisse être vérifié fréquemment.

D'une part, l'infirmier(e) doit vérifier en permanence :

- la régularité de l'écoulement des liquides perfusés (perméabilité de la canule-aiguille);
- le débit conforme à la prescription et l'état du malade (risque d'hypervolémie si débit trop rapide);
- la fiabilité du site (retour veineux), l'absence d'inflammation au pourtour du point de ponction, l'absence d'infiltration des tissus alentour.

D'autre part, l'état général du patient doit également être surveillé :

- les signes d'intolérance au(x) produit(s) injecté(s) et ce dès le début de l'injection;
- les signes d'inflammation et/ou d'infection, locaux ou généraux, doivent être dépistés afin d'agir en conséquence.

▲ Ponction épicroténienne

Elle utilise les veines **superficielles du crâne**, qui, chez le nourrisson, sont de bon calibre, visibles et d'abord facile (branche de la veine temporale superficielle ou des veines frontales).

▲ Voies d'abord centrales

Tunnellisation

DÉFINITION. C'est une technique de pose d'un cathéter long qui est glissé sous la peau (après décollement des tissus cutanés) puis raccordé au perfuseur à l'aide d'un embout adapté.

AVANTAGES. En cas de perfusion prolongée de solutés « agressifs », la tunnellisation du cathéter, en le faisant émerger loin du point de pénétration, limite les risques d'infection.

MODE D'EMPLOI.

► **Pose :** la pose de ces voies d'abord se fait dans des conditions chirurgicales et uniquement par le médecin. Nous ne les développerons pas ici.

► **Sites :** ils se situent au niveau des veines sous-clavière, jugulaire interne et fémorale.

AVANTAGES. Les perfusions sont de longue durée, continue ou discontinue (chimiothérapie anticancéreuse). Les perfusions peuvent être des solutés hypertoniques.

Chambre implantable (CIP) (figures 6.7 et 6.8)

DÉFINITION. C'est une cavité étanche implantée sous la peau, reliée à un cathéter, tunnellisé jusqu'au vaisseau (ou à l'espace choisi), dans le but d'injecter un grand nombre de fois (1 000 environ) des solutions médicamenteuses ou autres.

L'ensemble du système chambre et cathéter contient environ 2 mL.

La CIP comprend trois parties :

- une chambre en acier inoxydable de 2,5 cm de côté sur 1,35 cm de hauteur en moyenne, d'un poids de 30 g environ; la partie supérieure (sep-

tum) présente une membrane en silicone à travers laquelle se font les ponctions;

- un KT souple, le plus souvent siliconé, qui relie la chambre au vaisseau sanguin (veine, artère) ou à l'espace choisi (péridural, intrathécal, intrapéritonéal);

- un système de verrouillage en acier qui fixe le KT à la chambre et qui résiste à des pressions d'au moins 80 kg.

AVANTAGES. Elle permet une grande sécurité dans l'administration des médicaments, notamment parce qu'elle annule les risques d'extravasation, et elle améliore le confort du malade (mise en place de l'aiguille moins douloureuse et liberté des membres supérieurs).

Pompe implantable

Son principe est le même que celui de la chambre implantable, si ce n'est que la pompe délivre le médicament de manière constante pendant plusieurs heures et jours. Une fois remplie, la chambre de cette pompe se vide sous l'effet d'un gaz (fréon) ou d'un moteur. S'il s'agit du fréon, la température du corps dilate le gaz qui chasse le produit médicamenteux vers le cathéter. Cette option permet une longue durée, mais peut présenter des variations de diffusion sous l'effet de changements de température : la sécurité est moyenne.

Si l'option choisie est celle du moteur, un microprocesseur commande une pompe péristaltique alimentée par une pile. Ce microprocesseur est réglable de l'extérieur par télémetrie, mais son coût est important¹.

Autres voies d'administration parentérale

Les voies d'administration suivantes correspondent à des actes médicaux :

- voie intra-artérielle (IA) : administration dans une artère;
- voie intrarachidienne (IR) ou intrathécale : administration dans l'espace sous-arachnoïdien où circule le liquide céphalo-rachidien;

1. D'après *Le matériel de maintien à domicile*, de J. Callanquin, C. Camuzeaux, P. Labrude. Masson, collection *Abrégés de Pharmacie*, 2^e édition, Paris, 2001.

MODALITÉS + VARIÉTÉS DE L'INJECTION ET DU CATHÉTÉRISME PAR CATHÉTER

MODALITÉS D'UTILISATION

• Lors d'une pose de perfusion

Matériel

- calot et masque;
- compresses stériles;
- soluté antiseptique;
- paire de gants stériles;
- aiguille de Huber, coudée à 90°;
- container à aiguilles;
- prolongateur avec robinet à trois voies;
- nécessaire à perfusion (soluté + perfuseur);
- Steri-Strip;
- pansement adhésif.

NB : pour les injections en bolus utiliser une aiguille de Huber droite.

Technique de mise en place

- patient en position allongée;
- se laver les mains;
- désinfecter la zone d'injection;
- préparer le matériel nécessaire;
- mettre en place les gants;
- attraper l'aiguille stérile, l'adapter au prolongateur (inutile en cas d'injection en bolus);
- purger le prolongateur avec la perfusion ainsi que l'aiguille de Huber avec la main gauche;
- désinfecter à nouveau la peau avec l'antiseptique;
- localiser la chambre sous la peau entre deux doigts de la main gauche et de l'autre main attraper la garde de l'aiguille;
- piquer verticalement jusqu'à buter au fond du boîtier;
- placer les compresses sous l'aiguille;
- ouvrir le robinet à trois voies, rechercher un reflux sanguin;
- fixer l'aiguille avec du Steri-Strip;
- fermer par un pansement;
- brancher la perfusion;
- protéger le robinet à trois voies avec un pansement.

NB : l'injection doit être aisée.

• Lors d'une héparinisation

(certains modèles de CIP ne nécessitent plus d'être héparinés)

Matériel

- masque et calot;
- compresses stériles;
- antiseptique local;
- paire de gants stériles;
- aiguille de Huber droite;
- seringue de 10 mL (1 mL d'héparine pour 10 mL de sérum physiologique);
- robinet à trois voies;
- container à aiguilles.

Technique

La peau en regard du boîtier est badigeonnée de soluté antiseptique avec des compresses et des gants stériles.

Utiliser une seringue de 10 mL sur un robinet à trois voies, lui-même adapté à l'aiguille de Huber. Le boîtier est repéré entre deux doigts et l'on pique verticalement.

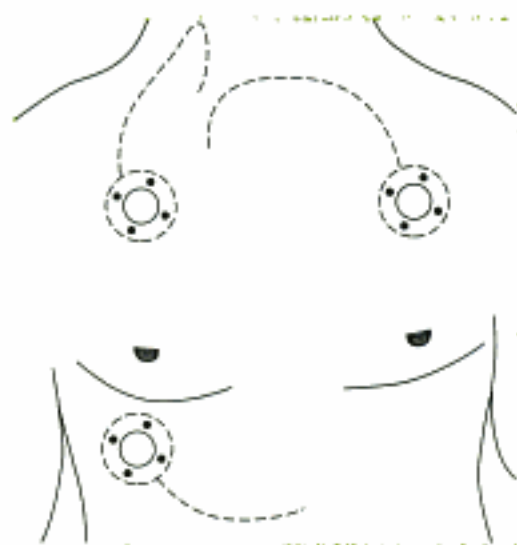


Fig. 6.7 Les sites principaux d'implantation de la chambre à cathéter.

Informier le malade que l'héparinisation de la chambre est impérative une fois par mois et après chaque utilisation.

• Retrait de l'aiguille

Technique

Maintenir la chambre en plaçant un doigt de chaque côté de l'aiguille lors du retrait de cette dernière tout en continuant l'injection de solution saline héparinée, ceci pour maintenir une pression positive évitant tout reflux sanguin dans le cathéter et la chambre. Recouvrir d'une compresse stérile le lieu d'injection. Éliminer l'aiguille sans la manipuler dans le container.

RÈGLES À RESPECTER

- aseptie rigoureuse;
- absence d'air;
- usage de seringue de 10 mL exclusivement, pour ne pas exercer une surpression par un petit piston pouvant entraîner une rupture du cathéter;
- rinçage entre chaque produit administré pour éviter la précipitation de deux substances éventuellement incompatibles;
- attention au retour veineux qui peut provoquer une thrombose de la chambre, la rendant inutilisable.

SOLUTÉS POUVANT ÊTRE INJECTÉS DANS CE TYPE DE MATÉRIEL

- une chambre implantable autorise l'administration de tout médicament et/ou soluté d'alimentation parentérale (Trivé 1000);
- les transfusions de sang et de dérivés sanguins;
- les substituts du plasma, les solutés lipidiques sont possibles mais parfois difficiles du fait de leur viscosité (utiliser des aiguilles de Huber de diamètre plus important).

MODALITÉS PRATIQUES D'INJECTION DANS UNE CHAMBRE IMPLANTABLE (suite)

ACCIDENTS - INCIDENTS

Complications locales

- inflammation cutanée;
- hématome;
- douleur au point de ponction.

Complications secondaires

- déplacement, coudure et même rupture du matériel;
- fuite;
- embolie gazeuse;
- occlusion du système;
- thrombose de l'axe veineux;
- infection;
- nécrose cutanée secondaire à une extravasation.

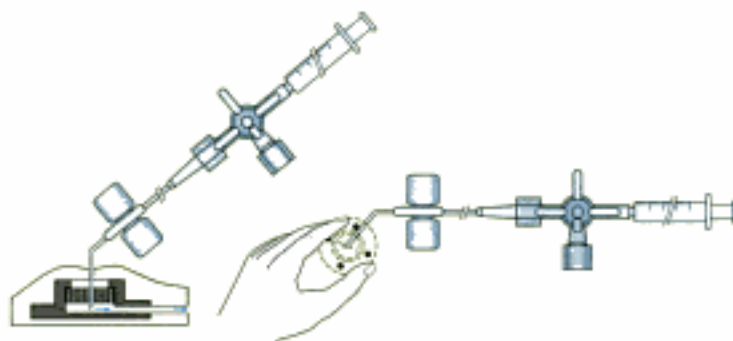


Fig. 6.8 La chambre à cathéter implantable.

SURVEILLANCE LOCALE APRÈS POSE DE CHAMBRE IMPLANTABLE

J 0 : contrôle de l'absence de saignement ou d'hématome;

J 1 : réfection du pansement (examen du point d'injection et des sutures);

J 10 : ablation des fils en fonction de l'état cutané (inutile de laisser un pansement sur l'incision). Le matériel est utilisé à partir du septième jour postopératoire. Ce délai peut être réduit à trois jours dans les cas d'urgence.

- voie intracardiaque (IC) : administration dans le muscle cardiaque ou dans les cavités cardiaques;
- voie intra-articulaire : administration dans une articulation;

- voie épidurale : administration dans l'espace épidural (ou péri-dural) situé entre la dure-mère et la paroi du canal rachidien.

POINTS CLÉS

1. ► Des voies locales d'administration des médicaments peuvent être utilisées à des fins de traitement systémique (systèmes transdermiques employés dans l'angor, la ménopause...).
2. ► Une injection intraveineuse directe flash peut entraîner des effets indésirables liés à la rapidité de

l'augmentation des concentrations sanguines et tissulaires du médicament.

3. ► Le déconditionnement des médicaments (pilonage des comprimés, ouverture des gélules, mélange avant administration de plusieurs médicaments) est à proscrire.

Deuxième partie
**LES GRANDES CLASSES
DE MÉDICAMENTS**

Hidden page

Introduction

L'infirmier(e) et la distribution des médicaments

L'infirmier(e) est chargé(e) de distribuer et de faire prendre le médicament aux patients par voie orale, par voie injectable ou autre¹. Il (elle) est responsable du contrôle de la prescription, de la préparation, de la distribution, de la prise du médicament par le patient (administration), de la surveillance de ses effets et de l'éducation du patient.

Préparation de la distribution (hôpital)

Avant de remettre ou d'administrer le médicament à chaque patient, l'infirmier(e), pour des raisons de commodité, d'efficacité et de temps, regroupe et prépare l'ensemble des médicaments.

Trois étapes sont indispensables :

- le contrôle de la prescription ;
- la préparation des casiers individuels ;
- la mise sur chariot.

LE CASIER INDIVIDUEL. Les médicaments sont préparés dans un **casier individuel portant le nom du patient**. Il permet éventuellement la répartition sur 24 heures.

LE CONTRÔLE DE LA PRESCRIPTION (voir page 26). La prescription doit comporter :

- nom et forme pharmaceutique du médicament ;
- dosage ;
- voie d'administration ;
- nom et signature du prescripteur ;
- date.

Les demandes verbales ou téléphoniques doivent être exceptionnelles (urgence) et, dans tous les

cas, seront régularisées avant la prescription suivante.

Si l'ordonnance ou la prescription (dossier médical) fait douter, l'infirmier(e) doit demander confirmation au prescripteur : c'est le cas d'une ordonnance mal écrite, d'un dosage absent ou suspect, d'une interaction médicamenteuse, contre-indication ou doute.

L'ordonnance doit comporter l'âge du patient ou le poids s'il s'agit d'un enfant ou la surface corporelle pour un nourrisson.

À la vue de l'ordonnance ou du document du service, les médicaments seront pris dans les tiroirs un par un pour un seul patient et mis dans son casier individuel.

Il ne faut pas utiliser des médicaments préparés à l'avance sans date de péremption ou sans dosage. Éviter de préparer les injections et perfusions à l'avance : risque d'instabilité ou de rupture de stérilité.

MISE SUR CHARIOT. Il faudrait disposer les casiers par ordre alphabétique et non par numéro de chambre.

Il ne faut pas laisser le chariot à médicaments sans surveillance.

Principales causes d'erreur

Lors de la préparation

ERREUR DE NOM DU MÉDICAMENT, plusieurs causes :

- mauvais rangement des tiroirs sans vérification du nom ;
- médicament pris trop rapidement dans le tiroir à la place d'un autre.

ERREUR SUR LE DOSAGE, dû à :

- un mauvais rangement dans le même tiroir ;

¹ Décret n° 2004-802 du 29/07/04 article R. 4311-2 et 4311-5.

- l'absence d'indication du dosage sur le tiroir;
- un manque de précision du dosage sur la prescription : dans ce cas, donner le plus faible dosage;
- une mauvaise transmission entre équipe (recopiage excessif).

ERREUR SUR LE MALADE :

- l'infirmier(e) donne un médicament à un autre malade, du fait de la distribution « au pied du lit »;
- confusion de nom de malade;
- étiquetage absent ou incomplet des médicaments et perfusions lors de la préparation.

■ Lors de l'administration

- Non-vérification de la dispensation nominative faite à la pharmacie;
- inversion de deux malades dans la même chambre;
- inversion de casiers nominatifs sur 24 heures;
- erreur dans les horaires de prise;
- 1 multidoses doit rester réservée à un seul patient;
- mauvaise voie d'utilisation (voie IM pour IV).

Surveillance thérapeutique

Elle consiste à vérifier l'efficacité du traitement, mettre en place les moyens de la surveillance et rechercher les effets secondaires.

■ Objectifs du traitement

Il s'agit de définir à quoi va servir le médicament et de déterminer comment s'exprimera l'échec ou la réussite du traitement.

■ Mise en place de la surveillance

Il s'agit de sélectionner les actions infirmières pertinentes nécessaires à la surveillance (voir les fiches de prescription à la fin des chapitres de cette partie).

EXEMPLES :

- Traitement anti-infectieux : surveillance de la température;
- diurétique : risque de déshydratation, surveillance de la diurèse et observation clinique des signes de déshydratation en plus de la surveillance biologique (prescription).

■ Dépistage des effets secondaires

Il est plus aisé de les regrouper par fonction.

EXEMPLES :

- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...);
- troubles dermatologiques (éruptions cutanées, prurit...).

Les effets secondaires peuvent être communs à toute une classe de médicaments ou particuliers à un médicament donné.

■ Conseils au patient

«Pense-bête»

Principes à respecter pour la distribution d'un produit :

- vérifier la prescription;
- s'assurer de l'identité du patient;
- contrôler le nom du médicament, son dosage, sa voie d'administration;
- contrôler la date de péremption;
- contrôler la posologie;
- contrôler l'horaire;
- contrôler la dose à chaque prise;
- ne pas déconditionner le produit à l'avance;
- ne pas laisser au patient la totalité du produit pour 24 heures;
- ne pas oublier de transmettre par écrit;
- vérifier l'efficacité;
- dépister, surveiller les effets secondaires.

► Conseiller au patient de prendre ses médicaments à intervalles réguliers, ainsi qu'il est prescrit de le faire, et de respecter la durée du traitement.

► Dans tous les cas, conseiller à la personne de consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre un médicament ou d'arrêter le traitement prescrit ou de changer de dose.

► Si des signes anormaux indésirables apparaissent, nécessité de les signaler, de signaler toute modification.

► Un médicament est prescrit pour une personne donnée : ne pas partager son traitement avec un tiers.

Rôle éducatif de l'infirmier(e)

LA MALADIE MET UNE PERSONNE DANS UN ÉTAT DE DÉSÉQUILIBRE TRANSITOIRE.

Parallèlement à la nécessité pour la personne soignée de prendre un nouveau traitement, l'infirmier(e) et le médecin ont un rôle éducatif majeur. En effet, face à cette nouvelle nécessité de s'adapter, la personne malade a besoin d'informations précises, pour faire face aux modalités thérapeutiques rigoureuses que constitue une prescription médicale.

La personne malade peut demander, rechercher les informations, prouvant ainsi son intérêt, ou ne pas manifester de désir d'apprendre; mais dans tous les cas, elle doit avoir accès à l'information la plus claire et la plus transparente possible.

POUR ABORDER L'ÉDUCATION D'UNE PERSONNE FACE À SA THÉRAPEUTIQUE, l'infirmier(e) doit analyser la globalité de la situation de cette personne (lire le diagnostic infirmier « manque de connaissance »¹ et dans tous les cas :

► **Évaluer les facteurs qui influenceront l'apprentissage :**

- facteurs socioculturels (âge, langue...);
- aptitudes intellectuelles, gestuelles (mémoire, acuité visuelle, présence d'un handicap, douleur...);
- motivation;
- facteurs émotifs (peur, anxiété...).
- **Évaluer les savoirs de la personne sur sa maladie, son traitement, et évaluer ses besoins en matière d'apprentissage :**
- définir un contenu à enseigner;
- des modalités d'apprentissage;
- des supports écrits...
- **Adapter le rythme de l'apprentissage à la personne :**
- évaluer les acquisitions, réajuster si besoin.

1. *Diagnostiques infirmiers 2001-2002. Définitions et classifications*, par l'ANADI. Masson, Paris, 2002.

Les fiches de prescription

Les fiches de prescription insérées dans ce cahier ont pour objectif de montrer comment peut s'administrer un médicament dans une classe pharmacologique donnée. Elles soulignent les conduites à tenir et le type de surveillance qu'un(e) infirmier(e) doit mettre en place face à une prescription dans chacune des grandes classes pharmacologiques.

Le nombre de fiches est volontairement limité,

l'ambition étant de donner des pistes sur une petite sélection représentative et non d'être exhaustif. L'étudiant(e) pourra s'inspirer de ces modèles pour se constituer à son tour ses fiches personnelles. Chaque fiche suit le même modèle et indique l'administration, la surveillance du médicament et le type d'éducation et de conseils à donner au patient. Ce schéma répétitif facilitera la mémorisation.

Hidden page

Antibiotiques

Présentation générale

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des micro-organismes ou par synthèse chimique. Ils empêchent le développement de micro-organismes (bactériostatiques) ou les détruisent (bactéricides). Les antibiotiques diffèrent entre eux par leur mécanisme d'action. Les différents sites d'action sur la bactérie sont : la paroi, la membrane, le cytoplasme, l'appareil nucléaire.

Le rôle des antibiotiques est de diminuer la quantité de bactéries présentes sur le site infectieux (inoculum bactérien) pour permettre aux défenses immunitaires d'assurer leur rôle.

En dépit d'une antibiothérapie adaptée, il est parfois nécessaire d'intervenir de façon mécanique (chirurgie, drainage) pour éliminer les facteurs pérennisant l'infection.

Les infections nosocomiales sont aussi une indication à la prescription des antibiotiques. L'infirmier(e) et l'ensemble du personnel hospitalier ont une **responsabilité prépondérante** dans la prévention de ces maladies (hygiène des mains, asepsie).

Choix de l'antibiotique

Dans la plupart des cas, on commence un traitement antibiotique sans faire de prélèvement bactériologique ou, du moins, sans en attendre les résultats. Pour choisir l'antibiotique, il faut prendre en compte à la fois son spectre d'action et sa capacité à diffuser au niveau du tissu qui est le site de l'infection considérée.

La résistance d'un germe peut exister d'emblée, si le spectre n'est pas adapté, ou être acquise. Les résistances acquises sont le résultat de divers mécanismes qui peuvent se cumuler :

- efflux de la molécule hors de la bactérie ;

- détoxification enzymatique (exemple : bêta-lactamases qui inactivent les aminosides) ;
- altération de la cible de l'antibiotique ;
- substitution de la cible ;
- présence de gènes mutants de résistance multiple aux antibiotiques.

Le caractère résistant peut être transféré d'une bactérie à l'autre. En général, les résistances sont croisées dans une même famille.

La notion de résistance varie avec le temps : la résistance à un antibiotique peut diminuer si on utilise quasi exclusivement un autre antibiotique de la même famille ; elle resurgit si on réintroduit le premier.

Modalités d'utilisation

Monothérapie ou association

LA MONOTHÉRAPIE À SPECTRE ÉTROIT OU LARGE possède de nombreuses indications en pratique de ville et à l'hôpital :

- infections broncho-pulmonaires acquises en ville ;
- pyélonéphrites ;
- méningites bactériennes à germe défini ;
- infections urinaires basses non compliquées ;
- infections gonococciques non compliquées ;
- sepsie à entérobactérie chez des patients immuno-compétents.

QUAND L'INFECTION POSSÈDE UN CARACTÈRE DE GRAVITÉ, IL EST SOUVENT UTILE D'AVOIR RECOURS À UNE ASSOCIATION qui peut élargir le spectre bactérien (infection sévère, polymicrobienne), permet un effet synergique pour renforcer la bactéricidie (terrain fragile, germe résistant, site difficile d'accès), accélère la guérison, réduit la durée du traitement et prévient l'émergence de mutants résistants.

Mais cette association augmente le coût et les effets indésirables et peut aboutir à un échec par antagonisme d'action.

Choix de la voie d'administration

Il dépend :

- de la disponibilité des formes pharmaceutiques;
- de l'urgence (IV, IM);
- de la nature du site infectieux (voie IV pour les infections de l'os, des méninges ou cardio-vasculaires);
- de l'état du réseau veineux du patient;
- de la possibilité d'emploi de la voie orale (vomissements, troubles de conscience...);
- des traitements associés (les antivitamines K [AVK] contre-indiquent la voie IM).

Les voies locales concernent essentiellement les infections cutanées (surinfections mineures), oculaires, vaginales.

Posologies et durée du traitement

Les posologies ne sont pas codifiées et dépendent de la sensibilité du germe, de la pénétration de l'antibiotique au niveau du site infecté, de la mono- ou polythérapie anti-infectieuse, du patient (insuffisance hépatique ou rénale, poids...). On cherche à raccourcir les durées de traitement.

Surveillance d'une antibiothérapie

L'efficacité doit être évaluée à 48-72 heures. La guérison d'un processus infectieux est définie par l'absence de rechute à l'arrêt du traitement. Elle se juge sur la disparition des signes cliniques initiaux, notamment l'obtention d'une apyrexie et la normalisation des paramètres biologiques inflammatoires (vitesse de sédimentation [VS], fibrinogène, C Reactive Protéine [CRP]) et infectieux (polynucléose neutrophile). Le succès bactériologique est l'éradication du germe initial sans apparition d'une nouvelle bactérie.

On surveillera la survenue d'accidents immuno-allergiques (dont le plus grave est le choc anaphylactique [pénicillines], les accidents rénaux [aminosides, tétracyclines], les désordres hématologiques [phénycolés], les détériorations de

l'audiogramme [streptomycine], les incidents digestifs du type diarrhées que l'on prévient par l'administration de ferments lactiques [yaourts] et candidoses digestives que l'on traite [amphotéricine, nystatine]).

Contre-indications sur des terrains particuliers

Voir ci-contre, tableau 7.2.

Les grandes familles d'antibiotiques

Pour toutes les classes d'antibiotiques, sont utilisées les abréviations suivantes :

S : sensible; IS : inconstamment sensible; MS : modérément sensible; R : résistant.

Aminosides (voir Fiche, page 65)

Généralités

Les aminosides inhibent la synthèse protéique chez les bactéries sensibles. Ils sont bactéricides. Ils possèdent une activité antibactérienne intrinsèque très intense et très rapide. Leur activité est concentration-dépendante. La pénétration tissulaire est très variable d'un tissu à l'autre.

Tableau 7.1 Antibiotiques de la classe des aminosides.

DCI	Nom de spécialité
streptomycine	Streptomycine
gentamicine	Gentamicine Gentalline
kanamycine	Kamycine
amikacine	Amiklin
dibécacine	Débécacyl
nétilmicine	Nétromicine
isépamicine	Isépailline
tobramycine	Nebcine
spectinomycine	Trobicine

Tableau 7.2 Utilisations à risque des antibiotiques.

Terrain	Contre-indications	Précautions d'emploi
Insuffisance rénale	Aminosides Colimycine Glycopeptides Céfaloridine	Ofloxacine, ciprofloxacine Bêta-lactamines Phénicolés Cotrimoxazole Lincosamides Isoniazide, éthambutol Cyclines de première génération
Insuffisance hépatique	Tétracyclines Macrolides	Rifampicine, isoniazide, pyrazinamide Phénicolés Péfloxacine Clindamycine Synergistine Acide fusidique Métronidazole Quinolones urinaires Dapsone
Grossesse (quel que soit le terme)	Aminosides Phénicolés Cyclines Sulfamides Triméthoprim Quinolones	
Grossesse (1 ^{er} trimestre)	Rifampicine Imidazoles	
Grossesse (3 ^e trimestre)	Nitrofuranes	
Nouveau-né	Phénicolés Cyclines Quinolones Cotrimoxazole	

Spectre utile

S : staphylocoque méti-S, *E. coli*, *Proteus*, *Listeria*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella*, *Yersinia*.

IS : *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*.

R : streptocoques et entérocoques : l'utilisation est possible avec une pénicilline (synergie), bactéries anaérobies strictes.

Effets indésirables

Ils sont responsables d'accidents allergiques, d'une toxicité rénale (aggravée par les diurétiques),

d'une toxicité cochléo-vestibulaire. La marge est très étroite entre concentrations active et toxique. L'ototoxicité des aminosides est cumulative et irréversible. La durée de traitement doit toujours être la plus courte possible (inférieure à 7 jours).

Surveillance

On prévient le surdosage par la mesure du taux plasmatique (pic et résiduel). On s'oriente de plus en plus vers deux, voire une seule administration par jour pour limiter les risques toxiques. Les sujets à risque sont : l'insuffisant rénal (adaptation en fonction de la clairance de la créatinine), le sujet

âgé et les patients ayant des antécédents d'anomalies vestibulaires ou cochléaires.

La voie IV directe ne doit jamais être utilisée.

■ Bêta-lactamines (voir Fiche, page 67)

Généralités

Cette famille englobe les pénicillines et les céphalosporines. Les pénicillines diffusent bien dans l'organisme mais passent peu la barrière hémato-encéphalique, hormis en cas de méningite.

Spectre utile

En France, 30 à 40 % des pneumocoques ont une sensibilité diminuée à la pénicilline.

PÉNICILLINES G ET V SENSIBLES AUX PÉNICILLINASES

S : streptocoques, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Treponema pallidum*, *Leptospira*, *Borrelia*.

IS : *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus*.

R : staphylocoques, entérobactéries, bacilles gram-négatifs aérobies stricts non fermentaires, *Moraxella*, mycobactéries, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Legionella*, rickettsiales.

PÉNICILLINES M RÉSISTANTES AUX PÉNICILLINASES

S : sensibilité élargie à staphylocoques méti-S.

PÉNICILLINES A À SPECTRE ÉLARGI (ampicilline et dérivés)

S : sensibilité élargie à *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Helicobacter pylori*.

CÉPHALOSPORINES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION

S : sensibilité large, celle des ampicillines ajoutée à celle des pénicillines M. Elles diffusent mal dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).

MS ou S : *Haemophilus influenzae*.

IS : *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus pneumoniae*.

CÉPHALOSPORINES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION

Moins actives que les précédentes sur les gram-positifs, elles possèdent une meilleure activité sur les gram-négatifs, *Haemophilus influenzae* notamment et certaines entérobactéries. La céfoxitine est active en outre sur les anaérobies (*Bacteroides fragilis* particulièrement).

S : *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* (même sécréteur de bêta-lactamases), *Neisseria*

Tableau 7.3 Antibiotiques de la classe des bêta-lactamines.

DCI	Nom de spécialité
pénicilline G	Pénicilline
pénicilline G + benzathine	Extencilline
pénicilline V	Oracilline
pénicilline M	Bristopen
PÉNICILLINES A	
amoxicilline	Clamoxyl, Hiconcil
ampicilline	Totapen
bacampicilline	Penglobe
pivampicilline	Proampi
amoxicilline + acide clavulanique	Augmentin
CARBOXYPÉNICILLINES	
ticarcilline	Ticarpen
mezlocilline ticarcilline + acide clavulanique	Baypen Claventin
CÉPHALOSPORINES 1	
céfalotine	Keflin
céfazoline	Céfacidol
céfalexine	Kéforal
céfador	Alfatil
CÉPHALOSPORINES 2	
céfoxitine	Méfoxin
céfuroxime	Zinnat
CÉPHALOSPORINES 3	
céfotaxime	Claforan
ceftazidime	Fortum
céfixime	Oroken
cefepodoxime	Orelax
cefotiam hexétil	Texodil

gonorrhoeae (même sécréteur de bêta-lactamases), anaérobies gram-positifs (sauf *Clostridium difficile*).

IS : *Enterobacter*, *Klebsiella*.

CÉPHALOSPORINES DE TROISIÈME GÉNÉRATION

S : streptocoques, pneumocoques pénic-S, cocci gram-négatifs, bacilles gram-négatifs, *Pseudomonas*, *Borrelia*.

IS : *Enterobacter*, *Klebsiella*.

INHIBITEURS IRRÉVERSIBLES DES BÊTA-LACTAMASES

Le sulbactam (Betamaze) en association à différentes bêta-lactamines permet de restaurer l'activité de ces molécules sur les souches productrices de bêta-lactamases. Il est indiqué dans les infections nosocomiales à l'exclusion des méningites.

ALLERGIE

Elles sont responsables de réactions allergiques, de rashes (3^e jour et 9^e jour). Les éruptions sous pénicillines A sont plus fréquentes lors de mononucléose infectieuse, d'infection à cytomégalovirus (CMV) et de prise d'allopurinol (Zyloric). L'allergie aux pénicillines est croisée avec celle des céphalosporines dans 10 à 15 % des cas. L'acide clavulanique (associé dans l'Augmentin) entraîne des diarrhées.

CONTRAINDICATIONS

L'allergie peut être gravissime.

Il faut :

- interroger le patient sur un accident antérieur contre-indiquant la prescription : urticaire géante, choc anaphylactique, rash;
- dépister l'apparition de fièvre ou d'un rash;
- surveiller une élévation des transaminases.

Il ne faut jamais faire d'injection intrarachidienne de pénicilline.

PRÉCAUTIONS

La résorption des cyclines est incomplète et limitée par la présence d'aliments (surtout laitages et fromages). Elles sont douées d'une excellente pénétration cellulaire et tissulaire, sauf le système nerveux central (SNC), le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les articulations.

S : *Borrelia*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Haemophilus influenzae*, *Leptospira*, *Mycoplasma*, *Pasteurella*, *Rickettsia*, *Treponema*, *Yersinia*.

IS : *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio*.

R : staphylocoques (70 %), streptocoques (50 %), pneumocoques (> 30 %), entérocoques (> 75 %).

DCI	Nom de spécialité
tétracycline	Tétracycline
méthylène cycline	Physiomycine
oxytétracycline	Terramycine
doxycycline	Doxycycline Monocline Vibramycine Spanar
métacycline	Physiomycine

Elles provoquent des troubles digestifs, hépatites toxiques (voie IV forte dose), des anomalies osseuses et dentaires (coloration permanente donc contre-indiquées chez l'enfant), des photosensibilisations, des réactions allergiques et hématologiques.

Leur résorption est inhibée par le calcium. Il est impératif d'éviter les laitages. Il faut demander au patient d'éviter l'exposition au soleil (surtout avec la doxycycline). Par interférence avec la flore intestinale, elles peuvent majorer l'effet des anticoagulants AVK : surveillance impérative du temps de Quick (TQ) de l'INR.

Les cyclines sont prescrites dans l'acné; du fait du risque d'hypertension intracrânienne, elles ne doivent pas être associées aux rétinoïdes (par voie générale).

CONTRAINDICATIONS

En général, elle est utilisée en association (risque de mutants résistants). Les formes orales monodoses constituent le traitement de la cystite de la femme jeune.

Spectre utile

S : staphylocoques méti-S, entérobactéries, *Fusobacterium*.

IS : staphylocoques méti-R, *Pseudomonas aeruginosa*.

Effets indésirables

Elle peut entraîner une surcharge sodée avec fuite potassique.

Surveillance

La perfusion doit être lente et continue (mauvaise tolérance veineuse). La surveillance de la kaliémie est impérative. L'association aux digitaliques doit être évitée (risque de troubles du rythme).

Contre-indications

Allaitement et grossesse (deuxième et troisième trimestre, l'enfant de moins de 8 ans), allergie aux tétracyclines.

 Acide fusidique (Fucidine)**Généralités**

Il est utilisé en association pour le traitement des infections sévères : infections des brûlés, ostéomyélites chroniques, prothèses. C'est un antibiotique bactériostatique, utilisé pour son activité antistaphylococcique. Il est à utiliser en association par voie générale en raison du risque élevé de sélection de mutants résistants en monothérapie. Un cathéter veineux central est recommandé.

Spectre utile

S : staphylocoques méti-S, staphylocoque doré.

IS : staphylocoques méti-R.

Effets indésirables

Il provoque des épigastries, des vomissements et induit une intolérance veineuse.

Surveillance

La surveillance hépatique doit être régulière.

 Glycopeptides (voir Fiche, page 68)**Généralités**

Ce sont les antibiotiques bactéricides de référence pour le traitement des endocardites ainsi que pour leur prévention en cas d'allergie à la pénicilline.

Spectre utile

S : staphylocoques méti-S et staphylocoques méti-R, streptocoques et pneumocoques (y compris ceux résistants à la pénicilline), entérocoques, *Clostridium difficile*.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont digestifs, allergiques, rénaux (surtout en cas d'insuffisance rénale préalable). La toxicité auditive est potentialisée par l'insuffisance rénale et est dose-dépendante.

Tableau 7.5 Antibiotiques glycopeptidiques.

DCI	Nom de spécialité
vancomycine	Vancocine
telcoplanine	Targocid

Surveillance

En cas d'insuffisance rénale, il faut adapter les posologies. Une surveillance est possible de l'efficacité et de la toxicité par le dosage plasmatique (pic et concentration résiduelle).

 Imidazolés non antifongiques**Généralités**

On les utilise dans les infections à germes anaérobies, dans la prophylaxie de l'infection postopératoire en chirurgie digestive et gynéco-obstétricale. Ils sont antiparasitaires.

Spectre utile

S : anaérobies gram-négatifs, *Clostridium*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas*, *Lambliia*, amibes kystiques et hématophages.

Tableau 7.6 Antibiotiques de la classe des imidazolés.

DCI	Nom de spécialité
métronidazole	Flagyl
ornidazole	Ornidazole Tibéral
tinidazole	Fasigyne

Effets indésirables

Les effets sont digestifs, un effet antabuse, des troubles neurologiques, hématologiques, cutanés,

hépatiques. Le métronidazole colore les urines en brun-rouge.

Surveillance

Une surveillance des transaminases est justifiée sous métronidazole.

Attention au surdosage en cas d'association aux antivitaminas K.



(voir Fiches, page 69)

Classe

En France, 30 à 40 % des pneumocoques sont résistants à l'ensemble des macrolides, qui sont des antibiotiques bactériostatiques. Le spectre des différentes molécules est comparable.

Ils sont indiqués en première intention en cas de pneumopathies à mycoplasmes et légionelles.

Les nouveaux macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine ont une meilleure activité que l'érythromycine sur les bactéries à développement intracellulaire, *Mycobacterium avium*, *Borrelia burgdorferi* et *Haemophilus influenza*.

L'Azadose (azithromycine) est réservée à la prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium* intracellulaire chez les patients séropositifs et ayant des CD4 < 100/mm³.

La Pyostacine est une synergistine qui est l'association synergique de deux composés bactéricides indiquée dans les infections à staphylocoques, à streptocoques, à *Haemophilus influenza*.

Synercid est un médicament récemment introduit sur le marché à réserver aux traitements des infections nosocomiales ou à germes multi-résistants. Il s'administre en perfusion lente sur cathéter central en raison de son intolérance en perfusion périphérique (réservé aux hôpitaux).

Le Ketek est un bactériostatique proche de la famille des macrolides possédant une activité *in vitro* sur les pneumocoques résistants aux macrolides ou de sensibilité diminuée à la pénicilline (pas de résistance croisée identifiée).

Indications

S : streptocoques, staphylocoques méti-S, *Rhodococcus equi*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium diphtheriae*,

Moraxella, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella*, *Chlamydiae*, *Treponema pallidum*, *Borrelia*, leptospires.

MS : *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio*, *Ureaplasma*.

IS : *Streptococcus pneumoniae*, entérocoques, *Campylobacter coli*, *Clostridium perfringens*.

DCI

Nom de spécialité

MACROLIDES

érythromycine	Érythroline Propioline Égéry Abbotline Ery-nourrisson Pédiazole
clarithromycine	Naxy Zeclar
dirithromycine	Dynabac
josamycine	Josacine
midécamycine	Mosil
roxithromycine	Rulid Claramid
spiramycine	Rovamycine
azithromycine	Zithromax Azadose

SYNERGISTINES

pristinamycine	Pyostacine
dalfopristine	Synercid

LINCOSAMIDES

lincomycine	Lincocine
clindamycine	Dalacine

KETOLIDES

telithromycine	Ketek
----------------	-------

Ils entraînent des troubles digestifs, hépatiques, des éruptions prurigineuses et des effets cardiotoxiques (allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme). Les lincosamides donnent des

effets indésirables hématologiques et sont caractérisés par le risque de survenue de colite pseudo-membraneuse.

Les macrolides sont inhibiteurs enzymatiques et potentialisent de très nombreux médicaments (augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine, des antivitaminés K et de la dépakine).

Le dépistage d'éventuelles interactions est indispensable.

Les plus sérieuses concernent les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme aigu) et l'administration de Syneid chez les malades à risque de troubles du rythme cardiaque et risque de myalgies et d'arthralgies réversibles à l'arrêt du traitement.

(voir Fiche, page 70)

Les sulfamides sont bactériostatiques.

Cette classe d'antibiotiques est très allergisante.

Indiqués en première intention dans les infections urinaires basses non compliquées, prostatites, pyélonéphrites aiguës, pneumocytose pulmonaire pour le cotrimoxazole.

SULFAMIDES URINAIRES

IS : *E. coli*.

SULFAMIDES INTESTINAUX

IS : shigelles, *E. coli*, staphylocoque.

SULFAMIDES D'ACTION SYSTÉMIQUE

IS : *Toxoplasma gondii*, *Nocardia asteroides*.

SULFAMIDES ASSOCIÉS

S : *Proteus mirabilis*, shigelles, salmonelles, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*.

IS : *E. coli*, *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*.

Troubles digestifs, cutanés (rash, urticaire, rarement érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), hématologiques (anémie hémolytique) immuno-allergiques, neutropénie, thrombopénie, anémie mégalo-blastique en cas de traitement prolongé et/ou de fortes doses, rarement aplasie médullaire, rénaux (altération de la fonction rénale).

Un contrôle hématologique périodique est impératif.

La survenue d'effets allergiques cutanés ou hématologiques impose l'arrêt immédiat du traitement.

Une surveillance de la kaliémie est nécessaire chez les sujets à risque (insuffisant rénal, sujet infecté par le VIH, sujet âgé, sujet recevant de fortes posologies). Une diurèse alcaline abondante doit être assurée lors de l'emploi de l'association sulfadiazine-triméthoprimine du fait du risque de lithiase par précipitation urinaire.

Potentialisation des antivitaminés K, sulfamides hypoglycémisants et zidovudine.

Ce sont des antiseptiques, antibactériens urinaires, indiqués en cas de cystites simples (curatifs et préventifs).

S : *E. coli*, enterocoques.

IS : *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*.

R : *Proteus*, *Pseudomonas*.

Lieu d'action	DCI	Nom de spécialité
Voies urinaires	sulfaméthizol	Rufol
Intestin	salazo-sulfapyridine	Salazopyrine
	sulfaguanidine	Litoxol
Action générale	sulfadiazine	Adiazine

DCI	Nom de spécialité
cotrimazine = sulfadiazine + triméthoprimine	Trimadiaz Antrima
cotrimoxazole = sulfaméthoxazole + triméthoprimine	Bactrim Eusaprim Cotrimoxazole RPG

DCI	Nom de spécialité
nitrofurantoïne	Furadantine Microdoïne

Ils peuvent occasionner des troubles digestifs (nausées) et sont donc à prendre pendant les repas afin d'en améliorer la tolérance digestive. Elles ont des effets neurologiques (vertiges, céphalées) et antabuse avec l'alcool. On a décrit des anémies hémolytiques en cas de déficit en G6PD et chez le nouveau-né.

L'association de deux antiseptiques urinaires est inutile, voire délétère ! Antagonisme avec les quinolones.

Ils étaient classiquement utilisés dans le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et les méningites à gram-négatif. Ils sont actuellement remplacés par les céphalosporines de troisième génération. En dehors des infections cérébrales, ils doivent être réservés aux infections à germes résistants aux autres antibiotiques mieux tolérés (leur toxicité hématologique en limite leur prescription).

S : staphylocoques méti-S, streptocoques, *Neisseria meningitidis*, *Listeria*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, germes anaérobies.

IS : entérocoques, colibacilles, *Proteus*, klebsielles, *Enterobacter*, *Citrobacter*.

R : *Serratia*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Treponema*, *Mycobacterium tuberculosis*.

DCI	Nom de spécialité
chloramphénicol	Cébénilol
thiamphénicol	Thiophénicol

Ils entraînent des troubles hématologiques (**aplasie médullaire**) réversibles rendant nécessaire la **surveillance de la NFS**. Ils potentialisent, par

inhibition métabolique, les AVK, la phénytoïne, les sulfamides hypoglycémisants.

Il faut assurer une surveillance de la NFS avec réticulocytose avant le traitement et une à deux fois par semaine, et dépister d'éventuelles interactions médicamenteuses (augmentation de la toxicité hépatique avec tous les médicaments hépatotoxiques).

Ce sont des antibiotiques bactéricides à spectre étroit. On les utilise dans les infections sévères à bacilles gram-négatif, dans le cadre des infections à germes multirésistants et d'infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* au cours de la mucoviscidose.

S : entérobactéries, *Vibrio cholerae*.

R : bactéries gram-positives, Cocci gram-négatifs, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, bactéries anaérobies.

DCI	Nom de spécialité
polymyxine E	Colimycine
polymyxine B	Polymixine

Ils entraînent des troubles hématologiques réversibles (**aplasie médullaire**) rendant nécessaire la **surveillance de la NFS**. Ils entraînent des neurotoxicités (asthénie, paresthésies, ataxie, hallucinations). L'injection est souvent douloureuse.

Il faut assurer une surveillance de la NFS une à deux fois par semaine.

Ils potentialisent les effets néphrotoxiques des aminosides et des céphalosporines : il convient de surveiller la fonction rénale en cas d'association et d'adapter les doses en cas d'insuffisance rénale de base.

Les quatre premières molécules du tableau 7.13 sont des antibactériens urinaires actifs sur des

entérobactéries urinaires (*E. coli*, *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella enterobacter*). Elles sont inactives sur *Enterococcus* et *Pseudomonas*. Les quinolones de seconde génération ont un spectre très élargi et possèdent une excellente capacité de diffusion dans tous les tissus, notamment l'os, la prostate, le LCR.

Spectre utile des quinolones systémiques

S : staphylocoques méti-S, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, salmonelles, *Legionella pneumophila*.

MS : streptocoques, mycoplasmes.

IS : *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter cloacae*.

R : staphylocoques méti-R, *Listeria*.

Tableau 7.13 Antibiotiques de la classe des quinolones.

DCI	Nom de spécialité
acide nalidixique	Négram
acide oxolinique	Urotrate
acide pipémidique	Pipram
fluméquine	Apurone
sparfloxacin	Zagam
norfloxacin	Noroxine
énoxacin	Enoxor
péfloxacin	Péflacine
ofloxacin	Oflocet
ciprofloxacin	Ciflox Uniflox

Effets indésirables

Les effets indésirables sont digestifs, cutanés (allergie, **photosensibilisation**), neurosensoriels, articulaires (arthralgies, myalgies, **tendinopathies**), hépatiques (augmentation des transaminases).

Surveillance

Conseiller de ne pas s'exposer au soleil (surtout pour les fluoroquinolones, sparfloxacin).

Administrer avec prudence en cas de myasthénie ou d'antécédents de troubles convulsifs.

Potentialisation de l'effet anticoagulant des anti-vitamines K.

Oxazolidone

Généralités

Antibiotiques bactériostatiques appartenant à une nouvelle classe thérapeutique dont le spectre est principalement les cocci gram-positif y compris les staphylocoques méti-R et entérocoques vanco-R. Indiqués chez le sujet de plus de 18 ans, en cas de pneumonies communautaires ou nosocomiales, d'infection des parties molles à streptocoques ou staphylocoques sensibles.

Médicaments récemment introduit sur le marché en deuxième intention par rapport au traitement de référence souvent moins cher et aussi efficace. Plutôt réservés au traitement des infections nosocomiales ou à germes multi-résistants.

Spectre utile

S : staphylocoques, *Entérocooccus faecium* et *faecalis* (y compris résistant à la vancomycine), streptocoques y compris pneumocoques, (lentement bactéricide, y compris résistants à la pénicilline), *Neisseria*, *Bacillus*, mycobactéries dont *Mycobacterium tuberculosis*.

R : entérobactéries, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*.

Effets secondaires

Digestifs, céphalées, candidoses orales et vaginales. Biologiques : hépatiques, LDH, CPK, lipase, glycémie, natrémie, kaliémie. Thrombocytose, leucopénie.

Surveillance

Durée maximale du traitement de 28 jours.

Ne pas associer aux inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Surveillance étroite de la pression artérielle si association aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, bronchodilatateurs adrénergiques et en cas d'HTA non contrôlée, de phéochromocytome, de syndrome carcinoïde et d'hyperthyroïdie.

Régime pauvre en tyramine (fromages, levure, soja).

NFS une fois par semaine pour surveillance hématologique.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)
aminosides

Classe	DCI	Nom commercial
AMINOSIDES	gentamycine nétilmicine amikacine	Gentalline Nétromicine Amiklin
Administration		Surveillance
IV, IM. Donnés en 1 à 3 injections par jour. Une injection dose totale (sur 30 min) par jour diminuerait la toxicité. Son efficacité n'est pas toujours vérifiée sauf pour l'Amiklin. Cela est permis chez le sujet jeune à fonction rénale normale.		Efficacité du traitement – Disparition des signes infectieux. – Stérilisation des prélèvements bactériologiques. Tolérance – effets indésirables – Clinique : signes cochléo-vestibulaires (vertiges, acouphènes, surdité), effet curarisant, rash cutané. – Biologique : insuffisance rénale, cytolysse hépatique.
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale (posologie adaptée à la fonction rénale, présence d'autres néphrotoxiques). – Surveillance : TA, pouls, température 3 fois par jour (signes infectieux). – Surveillance : état cutané, acuité auditive, équilibre.		
Éducation – Conseils au patient		
Les aminosides sont des antibiotiques de large spectre à usage uniquement hospitalier dans le traitement des infections sévères pulmonaires, urinaires compliquées, abdominopelviennes, cutanées, ostéo-articulaires... à bacille gram –. Ils sont toujours utilisés en association avec un autre antibiotique (effet synergique). Dans ce cas, ils sont utilisés dans les 3 à 5 premiers jours du traitement afin d'éviter la toxicité rénale. – Le traitement est suivi par des dosages sériques. Le pic sérique doit être contrôlé chez l'insuffisant rénal et en cas de traitement de plus de 7 jours. La résiduelle doit être inférieure à 2 µg/mL. – Les aminosides sont néphrotoxiques. Ils ne doivent donc pas être associés à d'autres médicaments néphrotoxiques. Leur posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Une hydratation abondante peut être associée à la prescription. Les dosages sériques doivent être régulièrement réalisés pour vérifier que l'on est efficace sans être toxique. Les allergies aux aminosides sont rares mais elles contre-indiquent leur réintroduction. Les effets cochléovestibulaires sont irréversibles; il faut donc être prudent pour toute prescription chez la personne présentant un déficit auditif préexistant. Les aminosides sont contre-indiqués en cas de myasthénie ou en association avec toute thérapeutique curarisante. Les patients doivent être avertis des effets secondaires : il faut leur demander de signaler immédiatement tout trouble urinaire, de l'audition ou de l'équilibre. En cas de traitement prolongé, il faut éduquer le patient à l'autosurveillance (température, signes inflammatoires, manifestations allergiques, hydratation, audiogrammes réguliers).		

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)
 amikacine (*Amiklin*)

Administration	Surveillance
<i>Forme parentérale uniquement :</i> – flacon de 250, 500, 1 000 mg; – au rythme de 1 à 2 injections par jour pour la voie IM; – à passer sur 1 heure pour la voie IV; – posologie : 15 mg/kg/j (dose à diminuer chez l'insuffisant rénal); – utilisé le plus souvent sur une courte durée (quelques jours), en association avec un autre antibiotique.	Efficacité – Clinique : apyrexie. – Biologique : • négativation des prélèvements bactériologiques; • disparition du syndrome inflammatoire. Tolérance – Clinique : • ORL : vertiges (1 à 10 % d'atteintes vestibulaires), surdité (3 à 14 % d'atteintes cochléaires), acouphènes; • cutanée : ��ruption. – Biologique : • urée, créatinine; • pic et concentration résiduelle d'amikacine chez l'insuffisant rénal et en cas de traitement prolongé. – Audiogramme (traitement prolongé).
��ducation – Conseils au patient	
Le patient doit signaler tout trouble urinaire ou auditif : la survenue de troubles de l'audition ou de vertiges doit être immédiatement communiquée au médecin. En cas de traitement prolongé, il faut éduquer le patient à l'autosurveillance (température, signes inflammatoires, manifestations allergiques, hydratation ...).	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

pénicillines

Classe	DCI	Nom commercial
PÉNICILLINE G PÉNICILLINE V PÉNICILLINE A PÉNICILLINE M	benzylpénicilline pénicilline V amoxicilline (+ acide clavulanique) oxacilline	Pénicilline G Diamant Oracilline, Ospen Clamoxyl, Hiconcil, Augmentin, Ciblor Bristopen
Administration		Surveillance
Péni G : IV, IM. Péni V : PO. Péni A : IV, IM, PO. Péni M : IV, IM, PO.		Efficacité du traitement – Disparition des signes infectieux. – Stérilisation des prélèvements bactériologiques. Tolérance – effets indésirables – Clinique : allergies cutanées, œdème de Quincke, choc anaphylactique, nausées, vomissements, diarrhée, candidoses. – Biologique : perturbation bilan hépatique, éosinophilie.
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale (posologie adaptée à la fonction rénale). – Surveillance : TA, pouls, température 3 fois par jour (signes infectieux). – Surveillance : état cutané, transit intestinal.		
Éducation – Conseils au patient		
Les pénicillines sont des antibiotiques; ils ont donc une activité antibactérienne. Ils sont utilisés dans le traitement des infections communautaires à point de départ urinaire, pulmonaire, ORL ou cutané. L'antibiothérapie est en principe adaptée aux données de l'antibiogramme. Une antibiothérapie est habituellement commencée après réalisation de tous les prélèvements bactériologiques (sauf en ville). Son efficacité est appréciée à 48 heures par la disparition de la fièvre et la stérilisation des prélèvements bactériologiques. Les pénicillines peuvent être associées à des molécules augmentant leur spectre bactérien (par exemple : Augmentin = pénicilline A + acide clavulanique) ou à d'autres antibiotiques pour rechercher un effet synergique (potentialisation). Il faut prévenir les patients que : – les allergies sont fréquentes; elles contre-indiquent la réintroduction de l'antibiotique. Le choc anaphylactique est une complication rare mais redoutable engageant le pronostic vital; – la diarrhée sous antibiotiques est fréquente. Elle doit faire réaliser une coproculture avec recherche de la toxine de <i>Clostridium difficile</i>; – une hépatite cholestatique est possible avec l'association amoxicilline + acide clavulanique. Les doses doivent être adaptées en cas de fonction rénale altérée. Il existe également des pénicillines de large spectre non indiquées ici. Elles sont d'usage uniquement hospitalier, par voie parentérale (Tazocilline, Ticarcilline).		

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

vancomycine (*Vancocine*)

Administration	Surveillance
Par voie intraveineuse : – flacon de 125, 250, 500, 1 000 mg; – à passer sur 1 heure; – au rythme de 2 à 3 injections par jour; – posologie habituelle = 1 à 2 g/j (à adapter chez l'insuffisant rénal). Utilisée souvent dans le cadre d'infections à staphylocoques méti-R. Par voie orale : – poudre pour suspension buvable (500 mg/6 mL); – 500 mg à 2 g/j en 3 ou 4 prises; – utilisée dans certaines colites.	Efficacité – Clinique : apyrexie, disparition de la diarrhée. – Biologique : • négativation des prélèvements biologiques; • disparition du syndrome inflammatoire. Tolérance – Clinique : • cutanée : irritation veineuse, éruption; • ORL : surdité, acouphènes; • digestives : nausées, vomissements. – Biologique : • urée, créatinine (néphrotoxicité); • NFS, plaquettes; • contrôle des concentrations sériques chez l'insuffisant rénal. – Audiogramme (ototoxicité).
Éducation – Conseils au patient	
Douleur au point d'injection : l'infirmier(e) doit signaler l'intolérance veineuse. Il (elle) doit signaler au médecin : – l'apparition de troubles urinaires ou auditifs; – la possibilité de réactions allergiques. Chez l'enfant, administrer la suspension orale avec de l'eau dans un biberon.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

céphalosporine 3^e génération injectable : ceftriaxone (*Rocéphine*)

Administration	Surveillance
Uniquement parentérale : – flacon de 500, 1 000, 2 000 mg; – une seule injection par jour, en IV direct lent (5 minutes); – dose habituelle : 1 à 4 g/j. Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.	Efficacité – Clinique : apyrexie. – Biologique : • négativation des prélèvements bactériologiques; • disparition du syndrome inflammatoire. Tolérance – Clinique : • cutanée : éruption, prurit; • digestive : diarrhée, vomissements, candidoses buccale ou vaginale. – Biologique : NFS, créatinine.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – prévenir le patient de la possibilité de douleur aux points d'injection (liée au produit); – le prévenir de la fréquence des troubles digestifs initiaux; – lui demander de toujours signaler au médecin d'éventuelles allergies aux antibiotiques; – insister sur l'importance de l'hydratation.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)
macrolides

Classe	DCI	Nom commercial
MACROLIDES	érythromycine propionate d'érythromycine josamycine clarithromycine roxithromycine azithromycine spiramycine	Érythroline, Egéry, Abbotine Propioline, Éry Josacine Zeclar, Naxy Rulid, Claramid Zithromax Rovamycine
Administration		Surveillance
PO : tous L'érythromycine existe en IV.		Efficacité du traitement – Disparition des signes infectieux. – Stérilisation des prélèvements bactériologiques. Tolérance – effets indésirables – Clinique : nausées, gastralgies, diarrhée, excitabilité cardiaque, allergie cutanée (œdème de Quincke, urticaire), choc anaphylactique. – Biologique : cholestase ou cytolysé hépatique.
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale. – Surveillance : TA, pouls, température 3 fois par jour (signes infectieux). – Surveillance : état cutané, acuité auditive, équilibre, transit intestinal.		
Éducation – Conseils au patient		
Les macrolides sont le traitement privilégié des infections ORL et pulmonaires lorsqu'il existe une allergie aux pénicillines. Ils ont une bonne activité sur les germes intracellulaires. Ils sont donc le traitement de première intention dans la pneumonie à <i>Legionella</i> ou à mycoplasme. Ils sont également utilisés dans les infections uro-génitales à <i>Chlamydiae trachomatis</i>. Les macrolides sont inefficaces sur les entérobactéries. Ils n'ont donc pas d'indication dans le traitement des infections urinaires ou digestives. En revanche, ils peuvent faire partie du traitement d'éradication d'<i>Helicobacter pylori</i> dans la maladie ulcéreuse. – Ils sont contre-indiqués en cas de prise d'ergotamine ou de dihydroergotamine (voir Médicaments antimigraineux) car il existe un risque de crise d'ergotisme. – Les troubles auditifs lorsqu'ils surviennent sont surtout le fait du sujet âgé ou du sujet insuffisant rénal ou hépatique. – Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Les patients doivent être prévenus de la possibilité fréquente de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) car les macrolides stimulent puissamment la motricité digestive.		
SYNERGISTINES	pristinamycine	Pyostacine
Administration		Surveillance
PO		Efficacité du traitement – Disparition des signes infectieux. – Stérilisation des prélèvements bactériologiques. Tolérance – effets indésirables Clinique : troubles digestifs (épigastralgies, nausées, diarrhées, vomissements).
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale. – Surveillance : TA, pouls, température 3 fois par jour (signes infectieux).		
Éducation – Conseils au patient		
Ce sont des « cousins » moléculaires des macrolides mais ils ont une meilleure activité sur les infections à staphylocoque et couvrent aussi les pneumocoques résistants aux macrolides. Ils sont donc bien indiqués dans le traitement des infections cutanées telles que l'érysipèle ou l'impétigo, notamment lorsqu'il existe une intolérance aux pénicillines. Ils sont utilisés en seconde intention dans le traitement des otites ou sinusites après échec des pénicillines habituelles. Ils peuvent entrer dans le cadre du traitement des pneumonies communautaires.		

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) sulfamides antibactériens		
Classe	DCI	Nom commercial
SULFAMIDES	cotrimoxazole (= sulfaméthoxazole + triméthoprim) sulfaméthizol	Bactrim Eusaprim Rufol
Administration		Surveillance
PO. Bactrim existe en IV.		Efficacité du traitement – Disparition des signes infectieux. – Stérilisation des prélèvements bactériologiques. Tolérance – effets indésirables – Clinique : intolérance et troubles digestifs, allergies (surtout en cas de Sida), troubles hématologiques, troubles neurologiques. – Biologique : neutropénie, anémie, thrombopénie, insuffisance rénale.
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale, posologie adaptée à la fonction rénale. – Surveillance : TA, pouls, température 3 fois par jour (signes infectieux). – Troubles digestifs, manifestations cutanées (érythème, bulles, œdème). – Attention aux associations : AVK, ciclosporine, hypoglycémiants...		
Éducation – Conseils au patient		
Les sulfamides et le triméthoprim sont des antibiotiques synergiques. Le Bactrim est le traitement clé de la pneumocystose pulmonaire en milieu hospitalier; dans ce cas, la voie IV est utilisée avec un possible relais per os. Le Bactrim est également utilisé en prévention primaire et secondaire dans la pneumocystose et la toxoplasmose cérébrale chez le sujet VIH; dans ce cas, une surveillance de la NFS est impérative (traitement au long cours). Les sulfamides sont aussi utilisés dans le traitement curatif ambulatoire des infections urinaires, ORL et digestives. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement. – Un antécédent d'allergie à un sulfamide contre-indique l'introduction de tout autre sulfamide (antibactérien, hypoglycémiant...). – Il est déconseillé au patient de s'exposer au soleil, les sulfamides étant des agents photosensibilisants. – Informer le patient des effets secondaires et des contre-indications telle que l'exposition solaire.		

Antituberculeux

Généralités sur la conduite du traitement

Un traitement antituberculeux ne peut être institué qu'après des recherches bactériologiques répétées comprenant systématiquement un examen direct, une mise en culture et un antibiogramme. Il doit être bactéricide, suffisamment long pour détruire tous les bacilles portant sur les 3 populations de BK et pour éviter les rechutes. On associe plusieurs médicaments dans le but de ne pas créer de résistances.

Il est classique d'associer isoniazide, rifampicine et pyrazinamide les deux premiers mois, puis de continuer par isoniazide et rifampicine pendant 4 mois supplémentaires (soit 6 mois en tout). Des traitements plus longs (9 mois) sont parfois proposés.

La chimioprophylaxie des personnes « contacts » ayant des réactions négatives est faite par isoniazide seul.

Déclaration obligatoire à la DDASS. Demande de prise en charge à 100 %.

Médicaments utilisés

(voir Fiche, page 74)

Inhibant l'ADN polymérase, elle possède un large spectre. Sa résorption est retardée par les repas et il vaut mieux l'administrer à jeun. C'est un **inducteur enzymatique**, ainsi, elle inactive la contraception orale et diminue les effets de nombreux médicaments (AVK, sulfamides hypoglycémisants, ciclosporine, digitoxine, théophylline...).

Pendant son administration, les urines, les larmes, les selles sont colorées en rouge (= observance).

LES EFFETS INDÉSIRABLES apparaissent en général dès le premier mois de traitement :

- hépatotoxicité se traduisant par une simple augmentation des transaminases ou un ictère franc. Elle est plus fréquente en cas d'association à l'INH et au pyrazinamide et chez le sujet âgé, dénutri ;
- éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité, thrombopénies ;
- nausées, vomissements.

ELLE EST CONTRE-INDIQUÉE en cas d'hypersensibilité, de porphyrie, de grossesse (1^{er} trimestre et derniers mois). Si néanmoins administrée en fin de grossesse, donner de la vitamine K1 chez la mère et l'enfant à la naissance (prévention du syndrome hémorragique).

(voir Fiche, page 73)

Son spectre est limité au bacille de Koch (BK). Il est bactéricide.

Ce dérivé est inactivé au niveau du foie par acétylation, grâce à des enzymes génétiquement déterminées : il existe deux groupes dans la population européenne, des **acétyleurs rapides** (40 %) ou les **acétyleurs lents** (60 %). Le phénotype d'acétylation est facilement déterminé par un dosage de l'isoniazidémie, trois heures après la prise d'une dose test de 300 mg. L'association aux inducteurs enzymatiques (comme la rifampicine) favorise la formation d'un métabolite hépatotoxique, l'association au pyrazinamide augmente également les effets hépatiques. Il s'agit d'une **cytolyse dose-dépendante**. Par ailleurs il potentialise la phénytoïne.

Les autres effets indésirables sont neurologiques (**neuropathie périphérique**) par déficit en vitamine B₆ annoncée par des paresthésies distales et favorisées par l'alcoolisme et la dénutrition, excitation, convulsions, névrite optique, digestifs et des réactions d'hypersensibilité (fièvre, éruptions, arthralgies).

DCI	Nom de spécialité	Posologies
rifampicine	Rifadine Rimactan	10 mg/kg/j
rifabutine	Ansapine	7-10 mg/kg/j
éthambutol	Dexambutol Myambutol	20 mg/kg/j
isoniazide	Rimifon	5 mg/kg/j à adapter sur l'indice d'acétylation
pyrazinamide	Pirilène	30 mg/kg/j

Le bilan hépatique doit être régulier, hebdomadaire le premier mois, puis mensuel.

Chez le vieillard ou l'insuffisant rénal sévère, en particulier lorsqu'ils sont acétyleurs lents, il est impératif de diminuer les doses.

Respecter un intervalle de 2 heures entre les prises de topiques intestinaux.

Éthambutol (voir Fiche, page 74)

C'est un antituberculeux majeur bactériostatique et un chélateur du zinc qui possède un spectre étroit (BK). Son élimination est urinaire, en grande partie sous forme active et les posologies doivent être adaptées chez l'insuffisant rénal.

La toxicité est dominée par des risques de neurotoxicité oculaire, (à type de NORB [névrite optique rétrobulbaire] imposant l'arrêt du médicament, troubles de la vision des couleurs, scotomes...), liés à un surdosage et le risque est augmenté en cas d'insuffisance rénale.

On décrit aussi des réactions d'hypersensibilité et des signes digestifs.

Un examen ophtalmologique initial puis mensuel est requis surtout en cas de sujets diabétiques, alcoolotabagiques, ou présentant des lésions oculaires préexistantes.

Pyrazinamide (voir Fiche, page 75)

Cette molécule possède une action bactéricide sur les BK intracellulaires. Elle ne doit jamais être employée seule.

Son utilisation est limitée par ses effets indésirables hépatiques fréquents : **toxicité hépatique dose-dépendante**, ses effets hyperuricémiants (déclenchant des crises de goutte) et photosensibilisants.

Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique et rénale, d'hypersensibilité au pyrazinamide, de grossesse, d'allaitement, d'hyperurémie et de porphyrie.

Le bilan hépatique doit être hebdomadaire puis bihebdomadaire et le médicament arrêté si les transaminases sont cinq fois au-dessus de la normale.

Rifabutine

C'est un antibiotique bactériostatique de la famille des rifamycines. Elle est le traitement des tuberculoses multirésistantes, en particulier à la rifampicine.

Les effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi sont voisins de ceux de la rifampicine. De plus, la fréquence des thrombopénies et neutropénies justifie une NFS régulière. Le risque d'uvéite est potentialisé par l'association aux macrolides.

C'est aussi un inducteur enzymatique (plus faible que la rifampicine) qui accélère le métabolisme des médicaments par le foie (contraception orale déconseillée).

POINTS CLÉS

1. ► Les antibiotiques sont capables d'inhiber ou de détruire les bactéries.
2. ► Le choix de l'antibiotique dépend du germe responsable de l'infection, des capacités de diffusion de l'antibiotique au niveau du site infectieux, du terrain

(âge, immunodépression, diabète, allergie...).

3. ► Deux critères importants sont à prendre en compte : le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection, le risque écologique (apparition de résistances).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

isoniazide (*Rimifon*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 50 et 150 mg; – prendre le cp à jeun le matin : la posologie est de 5 mg/kg/j, la mesure de la concentration sérique 3 h après la prise d'une dose « test » permet d'ajuster la posologie en fonction du degré de métabolisme (acétylation) du patient qui est génétiquement déterminé. Forme intraveineuse : Ampoule à 500 mg. Traitement majeur de la tuberculose.	Efficacité – Amélioration de l'état général. – Régression des signes pulmonaires. Surveiller : • la concentration plasmatique au début du traitement; • la température; • le poids; • la toux; • l'expectoration. Tolérance – Clinique : • digestive : nausées, vomissements, épigastralgies; • neurologique : fourmillements des extrémités; • psychiatrique : insomnies, euphorie, excitation, délire; • cutanée : rash, éruption du visage en masque. – Biologique : bilan hépatique (hépatotoxicité).
Éducation – Conseils au patient	
– insister sur l'importance du traitement au long cours pour obtenir une guérison complète; – indiquer au patient de ne jamais prendre en association un autre médicament sans avis médical; – lui parler de la nécessité d'une enquête familiale; – lui demander de se peser régulièrement; – lui dire de signaler à son médecin tout signe en faveur d'une hépatotoxicité (coloration jaune de la peau et des yeux, urines foncées, selles décolorées); – insister sur la nécessité d'éviter l'alcool ; – informer le patient des effets secondaires digestifs, épigastralgies, paresthésies distales, insomnies, accès maniaque, acné, ainsi que des signes liés au surdosage : vomissements, vertiges, hallucinations, convulsions, voire coma. – donner la liste des médicaments contre-indiqués en association.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
rifampicine (*Rifadine, Rimactan*)

Administration	Surveillance
Forme orale – gél. à 300 mg, 10 mg/kg/j en une prise le matin à jeun, en dehors des repas, pas de prise discontinu (risque d'hypersensibilité, et de résistance) ; – suspension buvable 120 mL. Forme IV – Amp. à 600 mg en perf. IVL (1 h 30) dans 250 ml G5 %.	Efficacité – Amélioration de l'état général (apyrexie, disparition des signes respiratoires, reprise de poids). – Négativation des prélèvements en cas de positivité des examens bactériologiques. – Coloration orange des urines (= observance). Tolérance – Clinique : • digestifs : nausées, vomissements, perturbation du cycle menstruel ; • manifestations allergiques, surtout si prise discontinu : fièvre, prurit, syndrome grippal, dyspnée asthmatiforme. – Biologique : • bilan hépatique (dosage des transaminases), NFS-plaquettes à J8, J30, puis 1 fois par mois ; • augmentation de la toxicité hépatique avec l'isoniazide, donc bilan hépatique doublement surveillé !).
Éducation – Conseils au patient	
– Insister sur l'importance du traitement au long cours pour obtenir une guérison complète (au moins 6 mois de traitement). – Enquête familiale : examen clinique, IDR et radiologie de thorax sont proposés. – Contraception orale non recommandée car diminution de son efficacité (induction enzymatique), idem avec les anticoagulants oraux (<i>Préviscan</i>), les inhibiteurs calciques (<i>Tildiem, Isoptine</i>)	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
ethambutol (*Dexambutol, Myambutol*)

Administration	Surveillance
Forme orale – cp à 50 mg à la posologie de 20 mg/kg/j en une prise unique le matin à jeun (maxi 2 g/j). Forme IV – Si voie orale impossible amp. à 1 g à la posologie de 20 mg/kg/j en 1 inj./j IM ou IV dans 250 ml de G5 %. – Durée maxi de 2 mois de traitement.	Efficacité – Amélioration de l'état général (apyrexie, disparition des signes respiratoires, reprise de poids). – Négativation des prélèvements en cas de positivité des examens bactériologiques. Tolérance – Prévenir le patient du risque de névrite optique après 2-3 mois de traitement favorisée par de fortes doses ou un surdosage en cas d'insuffisance rénale imposant l'arrêt du médicament. – Examen ophtalmologique initial puis à J15, J30, puis tous les mois (surtout si alcool-tabagique, diabétique, lésion oculaire antérieure) comprenant un champ visuel, une vision des couleurs, un fond d'œil.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) : – informe le patient du risque ophtalmique et de la nécessité d'arrêter le traitement en cas de névrite optique, et rassure le patient (régres- sion en quelques mois après l'arrêt du traitement). – explique qu'il faut espacer les prises de topiques intestinaux de 2 h au moins.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
pyrazinamide (*Pirilène*)

Administration	Surveillance
Forme orale – cp à 500 mg à la posologie de 30 mg/kg en une prise le matin à jeun (maxi 2 g/j) sans dépasser 2 mois de traitement.	Efficacité – Amélioration de l'état général (apyrexie, disparition des signes respiratoires, reprise de poids). – Négativation des prélèvements en cas de positivité des examens bactériologiques. Tolérance – Clinique : • digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, arthralgies répondant à un traitement symptomatique par aspirine, un subictère qui doit alerter et faire pratiquer un bilan hépatique en urgence avec TP. – Biologique : • hépatite cytolytique : élévation des transaminases, (potentialisation de l'hépatotoxicité avec l'isoniazide), donc surveillance rapprochée de la fonction hépatique (surtout si éthyliste ou antécédent d'hépatite) ; • hyperuricémie très fréquente (>50 % des cas, attestant de l'observance) nécessitant si > 655 µmol/L un traitement correcteur ; • surveillance de la fonction rénale.
Éducation – Conseils au patient	
Traitement de 2 mois. Informez le patient de la possibilité d'arthralgies liées à l'hyperuricémie répondant bien au traitement par aspirine, mais nécessitant l'arrêt du <i>Pirilène</i> si persistance malgré un traitement conjoint uricosurique.	

Hidden page

Médicaments du Sida et antiviraux

Médicaments du Sida

Principes du traitement

Depuis la découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de nombreuses molécules ont été commercialisées. Les premiers médicaments testés étaient les inhibiteurs de la transcriptase inverse, dont le chef de file est la zidovudine (AZT). Depuis 1996, une nouvelle classe thérapeutique a été mise à disposition : les antiprotéases. Au cours de cette même année, on a montré que la valeur de la charge virale initiale est corrélée à la vitesse de progression de la maladie à VIH. L'augmentation du nombre de patients recevant des trithérapies a fait régresser la fréquence des infections opportunistes, comme celles à cytomégalovirus (CMV). Les objectifs d'un traitement par association d'antirétroviraux sont d'obtenir une activité synergique sur les différentes cellules infectées, en retardant l'émergence de virus résistants.

Le traitement est initié après mesure du nombre des lymphocytes CD4 et de la charge virale.

L'efficacité est jugée sur ces mêmes marqueurs de substitution, plus précoces que la symptomatologie clinique : rétablir les défenses immunitaires de

l'organisme en permettant la remontée du nombre des lymphocytes CD4 (augmentation de 100 à 500 selon le chiffre initial) et l'obtention d'une charge virale, indétectable après 2 à 3 mois de traitement.

Le but du traitement est également d'éviter la sélection de virus résistants par des associations d'au moins trois antirétroviraux.

La charge virale (exprimée en copies/mL ou en logarithme base 10) est évaluée 4 semaines après le début du traitement puis tous les 3-4 mois. Idéalement un traitement efficace permet d'abaisser le niveau de la charge virale au dessous des seuils de détection (50-400 copies/mL).

Le taux de lymphocytes CD4 doit évoluer inversement par rapport à la charge virale, une numération à 1 mois du début du traitement puis tous les 3 mois est recommandée.

Définitions :

- la transcriptase inverse est une enzyme catalysant la formation d'ADN à partir d'acide ribonucléique (ARN) durant une infection par un rétrovirus;
- la charge virale est appréciée par le taux moyen d'ARN viral circulant.

Inhibiteurs de transcriptase inverse : analogues nucléosidiques (voir Fiche, page 82)

Mécanisme d'action

Les analogues nucléosidiques inhibent la réplication du VIH en se liant à la transcriptase inverse et empêchent l'incorporation du nucléoside naturel dans l'ADN viral.

Zidovudine (ZDV ou AZT - Rétrovir)

C'est un analogue de la thymidine, premier dérivé commercialisé de cette classe. Sa biodisponibilité est mauvaise et il doit être pris à jeun, en deux à trois prises par jour.

Ses effets indésirables sont digestifs (nausées, vomissements, ulcérations œsophagiennes), psychiques (insomnie, anxiété), neurologiques (céphalées, paresthésies, myalgies (surveiller les CPK [créatine phosphokinase]), hématologiques (anémies, neutropénies, macrocytoses (> 50 %)).

La NFS doit être contrôlée tous les deux mois et le traitement arrêté en cas d'anomalie (Hb < 7,5 g, PNN < 750).

Les interactions médicamenteuses sont particulièrement fréquentes par le biais d'une inhibition enzymatique du cytochrome P450 (amphotéricine, dapsone, interféron, ganciclovir, pyriméthamine). Par ailleurs, il double, voire quadruple les concentrations plasmatiques de certains médicaments (rifabutine, saquinavir).

Didanosine (DDI - Videx)

Cet analogue de la déoxy-adenosine voit sa résorption digestive très réduite par les repas : il doit être administré à jeun, au moins 30 minutes avant un repas, en deux prises (voire une) par jour.

Parmi les effets indésirables, on trouve au premier plan des diarrhées et des hyperamylasémies (pour lesquelles il faut rechercher une pancréatite) et des neuropathies.

Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de pancréatite, d'hypertriglycéridémie et d'hyperuricémie. Ces désordres biologiques doivent faire arrêter le traitement.

Il présente de nombreuses interactions médicamenteuses, car il diminue la biodisponibilité de nombreux médicaments associés (dapsone, fluoroquinolone, kétoconazole, tétracycline). Les médicaments pouvant induire des neuropathies (Rimifon) ou des pancréatites sont à éviter.

La NFS doit être contrôlée tous les mois, de même que doivent être réalisés des bilans neurologique, hépatique, pancréatique.

Lamivudine (3TC - Epivir)

Cet analogue de la cytosine est excrété à plus de 80 % par le rein et est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est < 30 mL/min. Des précautions sont à prendre en cas d'insuffisance hépatique ou de neuropathie périphérique. Sa bio-

disponibilité est bonne et il existe une synergie d'effet avec l'AZT. Cette molécule n'est utilisée qu'en association (en monothérapie, les résistances surviennent trop rapidement). Les effets sont du même type que ceux observés avec l'AZT mais sont plus rares (< 5 %), exception faite des désordres hématologiques : anémies, neutropénies, macrocytose.

Le 3TC doit être arrêté en cas de pancréatite. NFS, bilan hépatique, pancréatique, rénal, et prothrombine doivent être effectués toutes les cinq semaines.

Stavudine (d4T - Zerit)

C'est un analogue de la thymidine, qui doit être pris de préférence à jeun. Il peut fréquemment entraîner des neuropathies périphériques, des augmentations des transaminases, des macrocytoses.

On conseille un bilan neurologique et hépatique, ainsi qu'une NFS tous les mois.

Zalcitabine (ddC - Hivid)

C'est un analogue de la pyrimidine qui doit être pris de préférence à jeun. Il a la particularité d'entraîner des ulcérations buccales (8 %) et des neuropathies fréquentes (20 %). Ce dernier risque est augmenté par l'association à de nombreux médicaments (chloramphénicol, cisplatine, dapsone, isoniazide, métronidazole, phénytoïne, vincristine, aminosides...).

Un bilan neurologique, pancréatique et hépatique doit être pratiqué tous les mois.

Les médicaments pouvant induire des neuropathies (Rimifon) ou des pancréatites sont à éviter.

Association d'abacavir + lamivudine + zidovudine (Trizivir)

Association 3TC + AZT (CombiVir).

Emtricitabine (Emtriva)

Analogue nucléosidique synthétique de la cytosine doté d'une activité spécifique sur le VIH-1, VIH-2, VHB.

Surveillance biologique en raison du risque d'anémie, de neutropénie et d'hémolyse.

■ **Tenofovir disproxil fumarate** (Viréad)

Nouvelle classe d'analogue nucléotidique inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH et du virus de l'hépatite B mais ayant des mécanismes de résistance croisée avec les inhibiteurs nucléosidiques.

Il est indiqué en cas d'échec thérapeutique chez l'adulte ayant une charge virale < 10 000 copies /mL en association avec d'autres antirétroviraux.

Surveillance de la fonction rénale et de la phosphatémie tous les mois au début du traitement. Pas d'interaction néfaste avec 3TC, indinavir, éfavirenz.

Inhibiteurs de transcriptase inverse : analogues non nucléosidiques

Mécanisme d'action

Les analogues non nucléosidiques sont des inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1, mais sont inactifs sur le VIH-2.

Il s'agit essentiellement de l'éfavirenz (Sustiva) efficace sur le VIH-1 et inefficace sur le VIH-2. Ce médicament présente l'avantage d'une meilleure observance liée à une monoprise quoti-

dienne au coucher. Il entraîne des effets indésirables cutanés (rash maculopapuleux bénins dans les deux premières semaines de traitement), hépatiques et surtout de fréquents effets neuropsychiques dans les premiers jours du traitement à type de vertiges, insomnie, troubles de la concentration et, dans de plus rares cas, de réactions de type psychotique.

La névoparine (Viramune) est également inefficace sur le VIH-2.

Inhibiteurs de protéases

Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la protéase bloquent la phase tardive de la maturation virale. En présence d'un inhibiteur de la protéase des virions matures sont produits mais sont incapables d'infecter d'autres cellules.

■ **Ritonavir (Norvir)**

Il possède une mauvaise biodisponibilité qu'on améliore en l'administrant au cours des repas. Les gélules et les flacons doivent être conservés au **réfrigérateur**. Il est lié en forte proportion aux protéines sanguines (99 %) et métabolisé par le foie, expliquant de **très nombreuses interactions médicamenteuses**, et pouvant conduire à des effets

iatrogènes graves : uvéites (rifabutine), torsades de pointe (amiodarone, astémizole, bédridil, cispripide, clozapine, péthidine, antiarythmiques...), détresse respiratoire et sédation (benzodiazépines, zolpidem, fentanyl...).

Les associations contre-indiquées sont nombreuses : potentialisation des antiépileptiques, des sulfamides hypoglycémiantes, des AVK, des immunosuppresseurs, des anticalciques...). Il **inactive la contraception orale**.

Les effets indésirables sont digestifs (nausées, diarrhées, vomissements), neurologiques (paresthésies, neuropathies, migraines) et biologiques (leucopénies, augmentation des triglycérides).

Il faut pratiquer un bilan hépatique, une NFS et un dosage des triglycérides tous les mois.

Indinavir (Crixivan)

Il est mieux toléré que le ritonavir, mais peut être responsable de xérodémie. On doit le prendre à jeun, avec de l'eau, 1 heure avant le repas. Sa biodisponibilité est diminuée par la prise d'aliments et le jus de pamplemousse. Il est contre-indiqué dans les insuffisances hépatiques sévères et ne doit pas être associé aux médicaments susceptibles d'entraîner des troubles du rythme (astémizole, cisapride) ou des dépressions respiratoires (midazolam, triazolam). On a décrit pour cette molécule des lithiases urinaires et elle est contre-indiquée en cas d'antécédents de lithiase. Il faut par ailleurs conseiller au patient de boire (> 1,5 L/j). On note également des hyperbilirubinémies indirectes.

Saquinavir (Invirase, Fortovase)

C'est l'antiprotéase le mieux supporté (pas de perturbation biologique). Il doit être administré dans les deux heures suivant un repas. Les effets indésirables ont une fréquence inférieure à 5 %.

Le Fortovase est une formulation du saquinavir mieux absorbé mais moins bien toléré que l'Invirase dont l'absorption est augmentée par un repas copieux et le jus de pamplemousse.

Nelfinavir (Viracept)

Il existe une grande variabilité inter-individuelle de pharmacocinétique pour ce médicament qui entraîne des diarrhées fréquentes et doit être absorbé au moment des repas.

Abacavir (Ziagen)

En association avec des inhibiteurs nucléosidiques (zidovudine et lamivudine), il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévère.

Expliquer au malade les réactions d'hypersensibilité (risque évalué à 3 %) pendant les 6 premières semaines et justifiant une consultation tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement. Une réintroduction après arrêt pour hypersensibilité fait courir un risque important de décès. Prévenir le malade d'arrêter le traitement au moindre doute (risque mortel), et de porter en permanence une carte d'information.

Réactions à type de fièvre, et/ou d'éruption maculopapuleuse ou urticarienne, symptômes respiratoires, ou digestifs.

Surveillance biologique : élévation des CPK, de la créatinine, ou lymphopénie.

Risque d'acidose lactique parfois fatale chez les malades ayant une hépatopathie et chez les obèses.

Nouveaux inhibiteurs de protéase

De nouveaux inhibiteurs de protéases, l'amprénavir (Agenerase), le fosamprenavir (Telzir) et le lopinavir-ritonavir (Kaletra) semblent très efficaces et sont réservés en seconde intention. Le Kaletra est une association de ritonavir à un autre inhibiteur de protéase, le lopinavir, responsable de plus fréquents effets secondaires métaboliques que d'autres associations (hypertriglycémie et pancréatite).

Inhibiteur de fusion/enfuvirtide (Fuzéon)

Il agit en se liant à une protéine virale (gp41 du VIH) dans le milieu extra-cellulaire en empêchant la fusion des membranes cellulaires virus-cellule cible.

Indiqué en cas d'échec à un traitement comprenant au moins un inhibiteur des protéases ou un analogue non nucléosidique.

Problème des résistances

Des phénomènes de résistance ont été rapportés avec les antiprotéases, médiés par des mutations géniques. Le problème est celui des résistances croisées (résistance aux molécules de la même famille). Leur signification clinique, pas toujours claire, devrait conduire à améliorer les règles du

choix des séquences thérapeutiques. Les antirétroviraux sont tous virostatiques et même lorsque la charge virale est rendue indétectable, le développement des résistances rend le traitement inefficace. La durée du traitement et le moment optimal de changement de molécule restent à définir.

Recommandations de prise en charge après exposition

L'objectif d'un traitement antirétroviral, administré immédiatement après l'exposition au VIH est d'empêcher l'infection de l'organisme en bloquant la réplication virale dans les moments qui suivent le contage. Le risque de transmission après exposition est évalué à 0,3 % après une piqûre septique et à environ 0,09 % après un contact avec une muqueuse. La réduction du risque de transmission du VIH dans les études rétrospectives est estimée à 81 % (réduction de 67 % dans la transmission materno-fœtale avec la zidovudine seule). Les liquides biologiques potentiellement infectants sont le sang, le liquide céphalo-rachidien, le sperme, les sécrétions vaginales, le liquide pleural, synovial, péritonéal, péricardique ou amniotique.

Le premier geste immédiatement après un accident d'exposition consiste en un lavage et une antiseptie de la plaie en trempant la blessure dans

de l'eau de javel diluée pendant 20 minutes, puis en un rinçage à grande eau.

Puis devant tout accident, il faut :

- déterminer si la blessure est potentiellement contaminante c'est-à-dire évaluer la gravité de l'exposition au produit pathologique;
- déterminer le statut sérologique du patient « source » et s'il appartient à un groupe à risque fort (charge virale élevée, primo-infection VIH, maladie avancée);
- ne pas oublier d'évaluer le risque de transmission des hépatites B et C;
- établir une déclaration d'accident du travail.

Le schéma préventif associe zidovudine (*Rétrovir*, 500 mg/j), lamivudine (*Epivir*, 300 mg/j) et si nécessaire indinavir (*Crixivan*, 2 400 mg/j).

Contrôle sérologique VIH à 6 semaines, 3 et 6 mois, voire charge virale en générale positive 14 jours après exposition.

Autres antiviraux

■ *Herpès* : traitement des formes graves et prévention des récurrences

La maladie due au cytomégalovirus survient chez les patients séropositifs pour le VIH lorsque les CD4 sont inférieurs à 50/mm³. La localisation la plus fréquente est une rétinite dont le traitement d'attaque se fait par voie intraveineuse. On dispose actuellement de trois antiviraux efficaces : le ganciclovir (*Cymévan*), le foscarnet (*Foscavir*) et le cidofovir (*Vistide*). L'impossibilité d'éliminer totalement le cytomegalovirus rend nécessaire l'utilisation de traitements prolongés exposant les patients à des problèmes de tolérance, de toxicité et de résistance. Le ganciclovir est myélotoxique, le foscarnet néphrotoxique, le cidofovir entraîne à la fois des protéinuries et des neutropénies chez un grand nombre de patients.

■ *Herpès* : traitement des formes graves

L'herpès cutanéomuqueux, maladie bénigne, répandue et récidivante, peut réaliser des formes gravissimes, notamment neurologiques ou par transmission au nouveau-né lors de l'accouchement. Nous disposons à l'heure actuelle de deux antiherpétiques très efficaces, mais qui ne préviennent pas les récurrences. Ils sont également indiqués dans la prévention des complications oculaires des zones ophtalmiques.

Sa résorption intestinale est faible et sa demi-vie est courte, nécessitant des prises rapprochées (4 par jour). Sa tolérance est bonne, mais une adaptation posologique est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Valaciclovir (Zelitrex)

Ce médicament est une pro-drug de meilleure biodisponibilité que le précédent, il est rapidement

transformé dans l'organisme en aciclovir, sa pharmacocinétique permet une administration en deux prises par jour.

POINTS CLÉS

1. ► Les antirétroviraux sont tous virostatiques. La durée du traitement et le moment optimal de la modification de l'association thérapeutique ne sont pas clairement connus.

2. ► Les modalités de prise complexes (multiprises, prise plus d'une heure avant le petit-déjeuner...) et les effets indésirables fréquents des antirétroviraux conduisent à des difficultés d'observance.

PHARMACOLOGIE**FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
antirétroviraux 1**

Classe	DCI	Nom commercial
ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES	didanosine (DDI) zidovudine (AZT) zalcitabine (ddC) lamivudine (3TC) stavudine (d4T)	Videx Rétrovir Hivid EpiVir Zerit
ANTIPROTÉASES	saquinavir ritonavir indinavir nelfinavir	Invirase/Fortovase Norvir Crixivan Viracept
ANALOGUES NON NUCLEOSIDIQUES	nevirapine efavirenz	Viramune Sustiva
Administration	Surveillance	
PO : tous peuvent être pris à jeun, certains peuvent être pris après les repas, d'autres ne peuvent être associés entre eux. Les antiprotéases se prennent au cours des repas ou dans les 2 heures suivant un repas et impérativement au cours du repas ou d'une collation pour le Viracept (nelfinavir). IV pour Rétrovir (démence, impossibilité de la voie orale, per-partum).	Efficacité du traitement Les meilleurs marqueurs pour le suivi de la réponse à un traitement antirétroviral sont : 1) la charge virale ; 2) le taux de lymphocytes CD4. ↓ charge virale, ↑ lymphocytes T CD4 + Tolérance – Effets indésirables • Clinique : nausées, vomissements, neuropathie périphérique (sauf AZT, dose dépendante) qui sont réversibles à l'arrêt du traitement, pancréatite (DDI 30 %), céphalées, anomalies osseuses (supplémentation calcique 800 mg/j), éruptions (fréquentes avec les inhibiteurs non nucléosidiques, interruption en cas de signes de gravité), asthénie, troubles neuropsychiques très fréquents avec l'efavirenz (Sustiva). Les antiprotéases peuvent être source d'hématomes chez le patient hémophile, d'un syndrome lipodystrophique (anomalies de la répartition des graisses) avec le saquinavir (Fortovase), de lithiases urinaires (assurer une bonne hydratation), de diarrhée (associer un antidiarrhéique). • Biologique : troubles hématologiques, perturbation bilan hépatique. La surveillance de la tolérance biologique se fait par NFS, amylasémie, bilan hépatique, uricémie, créatininémie, glycémie.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
antirétroviraux 1 (suite)

Administration	Surveillance
	Dosages plasmatiques des antirétroviraux - Afin d'éviter des concentrations trop élevées. - Indiqués en cas : 1) d'insuffisance hépatique 2) chez les patients co-infectés par VHC et VHB, 3) masse corporelle élevée ou faible, 4) infection opportuniste associée, 5) échec thérapeutique. - Réalisés le matin avant toute prise du/des médicament(s) à l'état d'équilibre (environ 1 mois). - Se référer aux zones de concentrations plasmatiques résiduelles (mg/mL).
Pratique IDE	
Surveillance de l'observance car l'efficacité du traitement en dépend directement. Une bonne régularité de prise des médicaments est indispensable sous peine de provoquer, en cas d'oublis répétés, une reprise rapide de la réplication virale. Evaluation des difficultés rencontrées par le patient vis-à-vis de son traitement. Surveillance des effets indésirables et liste en fonction des médicaments. Surveillance des manifestations cliniques témoignant d'un échec thérapeutique (progression clinique de la maladie, absence d'ascension des CD4 après 6 mois de traitement bien conduit, charge virale > 5 000 copies avec augmentation à deux examens successifs).	
Éducation – Conseils au patient	
1) Les antirétroviraux sont les médicaments du traitement de l'infection à VIH. La lamivudine a peu d'effets secondaires et peut aussi être utilisée dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. 2) Le principe du traitement consiste à associer des molécules (efficacité supérieure des multithérapies par rapport à la monothérapie). Un des schémas utilisés associe deux analogues nucléosidiques et une antiprotéase, dans le but de diminuer le risque de résistances virales. 3) Ces traitements diminuent la réplication virale. Une observance parfaite est nécessaire car un traitement mal suivi est gage de résistances, pour certaines irréversibles. 4) Informer le patient que ces médicaments antirétroviraux n'éliminent pas le virus de l'organisme, même en cas de charge virale indétectable et ne suppriment pas la transmission : il est donc indispensable d'utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels et du matériel stérile à usage unique et non échangeable (seringues, aiguilles). 5) En cas d'oubli, prendre le médicament sans doubler la dose suivante puis revenir à l'horaire normal. 6) Le suivi spécialisé régulier est nécessaire à une bonne prise en charge. Informer le patient que les médecins de ville peuvent renouveler la prescription initiée par le praticien hospitalier mais ne peuvent pas la modifier. Le patient présente donc en pharmacie une ordonnance hospitalière ou une ordonnance de renouvellement de ville. 7) Les médicaments doivent être conservés hors de portée des enfants. 8) Informer le patient des effets secondaires (liste à remettre) qui ne doivent pas conduire à l'arrêt intempestif du traitement mais à l'appel de son médecin pour l'en informer et suivre la conduite à tenir. 9) La patiente doit informer son médecin si elle souhaite être enceinte ou allaiter son enfant. 10) Un traitement préventif de la toxoplasmose et de la pneumocystose peut être associé en fonction de l'état d'immunosuppression. 11) Prévenir les malades que tout autre médicament ne doit être introduit que sur avis médical (attention aux interactions). 12) Insister sur la prévention du risque cardiovasculaire : les traitements antirétroviraux induisent des anomalies glucido-lipidiques d'où l'importance des mesures hygiéno-diététiques avec l'arrêt du tabac, l'exercice physique régulier et l'évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires tels que le contrôle de la pression artérielle, du taux de LDL-cholestérol et de la glycémie.	

Généralités

Les mycoses sont de plus en plus fréquentes et de nombreuses souches posent un problème de résistance. Le spectre des antifongiques conditionne leur utilisation en thérapeutique.

On distingue les champignons filamenteux (*Aspergillus*, dermatophytes, *Pityriasis versicolor*) et les levures (*Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Trichosporium*).

On distingue :

Les mycoses superficielles :

► **Dermatophyties à dermatophytes** (*Trychophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) : intertrigo des plis, « pied d'athlète » intertrigo interorteils, teignes dans les cheveux, onyxis (ongles des mains et des pieds).

► **Pityriasis versicolor** : petites taches pigmentaires et squameuses.

Les mycoses cutané-muqueuses :

► **Candidoses** essentiellement que l'on traite par des antimycosiques topiques (usage local).

► **Candidoses oropharyngées et digestives** (muguet, glossite, perlèche).

► **Candidoses génitales** (vulvovaginites chez la femme et balanites chez l'homme) dont la transmission peut être vénérienne.

► **Cutanées** (intertrigo des grands plis ou des espaces intergénétaux).

Les mycoses profondes ou viscérales :

Candida est responsable de candidoses disséminées favorisées par antibiothérapie prolongée, agranulocytose (chimiothérapie), brûlures étendues, chirurgie cardiaque. *Aspergillus fumigatus* est responsable de l'aspergillo survenant sur terrain débilité ou immunodéprimé. *Cryptococcus neoformans* est responsable de la cryptococcose méningée (10 % des infections chez les malades atteints du Sida). Histoplasmoses, touchant plutôt les immunodéprimés et qui nécessitent l'emploi d'antifongiques systémiques (voie orale et parentérale).

La fréquence des affections mycosiques est rapidement croissante en raison de l'augmentation des sujets immunodéprimés (greffes, Sida) qui sont très facilement contaminés.

Il existe 3 grands groupes d'antifongiques :

- polyènes : amphotéricine B ;
- dérivés azolés : kétoconazole, fluconazole ;
- autres : flucytosine, terbinafine.

Les effets indésirables concernent surtout les antifongiques systémiques : toxicité hématologique pour l'amphotéricine B IV et la flucytosine, toxicité hépatique pour le kétoconazole, toxicité néphrologique pour l'amphotéricine B.

Éducation du patient

Facteurs favorisant les candidoses cutanées (*Candida albicans*) :

- 1) macération locale, tampons périodiques ;
- 2) sécheresse buccale (séquelle de radiothérapie, prothèse dentaires) ;
- 3) grossesse, hormones progestatives, diabète mal équilibré, immunodépression (VIH+) ;
- 4) médicaments : antibiotiques +++, œstroprogestatifs, corticoides, immunosuppresseurs.

Conseils lors du traitement

- 1) candidose des plis, intertrigo : appliquer un antiseptique localement puis séchage avant application du topique ;

2) candidose buccale : brosser la muqueuse et l'éventuelle prothèse dentaire avec la solution puis rincer dans de l'eau bicarbonatée (bicarbonate de sodium 14/1000), bains de bouche avec de l'Éludril, laisser le bain de bouche au contact de la muqueuse quelques minutes avant d'avaler, hygiène bucco-dentaires +++.

3) candidose vaginale : éviter le port de sous-vêtements serrés, préférer le coton au synthétique, éviter les lessives caustiques, ne pas utiliser de tampons périodiques, changement éventuel du stérilet, toilette avec savon non acide ou « sans savon », éviter les gels douches, le savon de Marseille et préférer les solutions alcalines (Gyn Hydralin). En cas de prurit, rincer avec de l'eau additionnée de bicarbonate de sodium, ne pas interrompre le traitement en cas de règles, éviter les rapports pendant le traitement, l'usage de préservatifs est conseillé ;

4) dermatophytose : un prélèvement mycologique en cas de teigne ou d'onychomycose est indispensable avant traitement (respect des modalités d'application locale des solutions filmogènes et la durée du traitement). Pieds d'athlète : traiter tous les espaces des 2 pieds, port de chaussettes en coton lavées tous les jours à 60°, éviter le port de baskets, séchage fondamental après la toilette et pulvérisation de Pevaryl poudre dans les chaussons et chaussures ;

5) le pityriasis versicolor nécessite un shampoing du corps entier (éviter tout contact avec les yeux) avec un temps de pose de 5 minutes sous la douche et prévenir le patient que les tâches acromiques ne se pigmentent qu'après un certain temps.

Médicaments

Amphotéricine B (*Fungizone*) (voir Fiches, pages 87-88)

Cet antifongique pur (dénué d'action bactérienne) possède un large spectre, mais une action modeste sur les dermatophytes.

Il est très peu résorbé per os et les voies orales sont réservées au traitement des mycoses buccales ou digestives. Sa diffusion tissulaire est faible.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

► L'insuffisance rénale est inévitable et doit donc être évaluée et la posologie adaptée en conséquence.

► L'association aux antiarythmiques peut provoquer des torsades de pointe ; ce risque est majoré par l'hypokaliémie.

Flucytosine (*Ancotil*) (voir Fiche, page 88)

Il est transformé par les champignons, mais pas chez l'homme, en 5-fluoro-uracile, métabolite actif qui inhibe la division cellulaire fongique. Il est particulièrement actif sur *Candida* et *Cryptococcus*, moins sur *Aspergillus*. Sa diffusion est bonne et son élimination urinaire. Chez l'insuffisant rénal, il faut adapter la posologie à la clairance de la créatinine.

En cas de surdosage, les risques sont hématologique (leucopénie, thrombopénie), hépatique et de colite ulcéreuse avec possibilité de perforation

intestinale. Ces risques sont accrus par l'insuffisance rénale et l'association à l'amphotéricine B.

Une surveillance régulière de la NFS, des plaquettes et des transaminases est indispensable.

Griséofulvine (*Griséfuline*, *Fulcine*) (voir Fiche, page 89)

Son spectre est limité aux dermatophytes. Elle possède une affinité particulière pour les tissus kératinisés et est utilisée pour traiter les dermatophytes des ongles et des cheveux.

Elle est inducteur enzymatique et inactive certains médicaments (contraceptif oral, AVK...). Elle est contre-indiquée dans les porphyries.

Nystatine (*Mycostatine*)

Très peu résorbée, elle est réservée au traitement des candidoses digestives. Elle est très bien tolérée.

Dérivés imidazolés (voir Fiche, page 89)

L'action de ces dérivés s'exerce contre les levures essentiellement mais certains ont un spectre large. Ils altèrent le système des cytochromes P450 des mitochondries fongiques.

Les effets indésirables sont cutanés, hépatiques, digestifs et neurologiques.

Les élévations des transaminases sous kétoconazole sont fréquemment asymptomatiques (5-10 %)

et des hépatites immunoallergiques ont été décrites mais sont beaucoup plus rares (1/15 000). On recommande pour cette molécule un dosage des transaminases tous les 15 jours.

Les antifongiques imidazolés sont **inhibiteurs enzymatiques** et potentialisent de très nombreux médicaments (ciclosporine, AVK, antiépileptiques...). Toute association médicamenteuse doit faire penser à ajuster les posologies des médicaments associés.

Tableau 9.1 Médicaments antifongiques imidazolés.

DCI	Nom de spécialité
miconazole	Daktarin
fluconazole	Triflucan
itraconazole	Sporanox
kétoconazole	Nizoral

Les dérivés imidazolés à usage local, utilisés sous forme de crèmes ou d'ovules vaginaux, sont très nombreux (Pevaryl, Gynopevaryl, Fagol, Myk, Gynomyk, Daktarin, Gyno-Daktarin) et ne présentent pas de risques toxiques ou d'interactions médicamenteuses.

Terbinafine (Lamisil)

(voir Fiche, page 89)

Ce nouveau médicament présente comme originalité une très bonne efficacité dans les onychomycoses. Il est actif sur les dermatophytes et *Aspergillus*, mais peu sur les levures. Il est administré par voies locale et générale; c'est un produit onéreux.

Les effets indésirables sont des troubles digestifs, des dysgueusies, des réactions allergiques (exceptionnellement des éruptions bulleuses) et des augmentations des transaminases.

Un dérivé voisin, utilisable par voie locale (solution filmogène), existe : amorolfine (Locéryl).

Les traitements doivent être poursuivis 3 à 6 mois.

POINTS CLÉS

1. ► Relativement peu d'espèces fongiques sont pathogènes. Les réactions dépendent du site et de l'état immunologique du patient.

2. ► Les antifongiques sont des médicaments qui exercent de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : amphotéricine B (Fungizone) amphotéricine B liposomale (Ambisome)

Administration	Surveillance
Forme orale : – gélules à 250 mg ; – suspension buvable à 500 mg/cac (1) ; – cp et suspension buvable à prendre en dehors des repas ; – posologie : 0,5 mg - 1 mg/kg/j. Forme locale : – lotion indiquée pour les candidoses cutanées et muqueuses mais non buccales ; – lotion sous forme de tube de 30 mL ; – 2 à 4 applications par jour.	Efficacité – Régression des signes cutanéomuqueux fongiques. – Reprise de l'alimentation (infections oeso-gastro-duodénales fongiques). Tolérance et surveillance – Clinique : • digestive : nausées, vomissements, anorexie ; • neurologique : vertiges, convulsions, paresthésies (avec voie IV) ; • signes généraux (avec la voie IV) : céphalées, fièvre, frissons, hypotension artérielle, toxicité veineuse, malaise ; • cardiaque : torsades de pointe (favorisées par l'hypokaliémie et la bradycardie) – Biologique indispensable : • NFS (toxicité hématologique, anémie, leucopénie, thrombopénie) ; • bilan hépatique ; • urée, créatinine minimum 1 fois par semaine (néphrotoxicité) ; • kaliémie, natrémie.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
amphotéricine B (*Fungizone*)
amphotéricine B liposomale (*Ambisome*)

Administration	Surveillance
Forme intraveineuse : – hydratation suffisante avec du potassium et du magnésium (NaCl 0,9 %) avant l'administration car produit néphrotoxique ; – flacon à 50 mg (à diluer uniquement dans du G5 afin d'éviter la précipitation du médicament) ; – administrer une dose test de 1 mg en 1 h pour apprécier la tolérance clinique puis perfuser le reste de la dose ; – à passer en 1 perfusion lente par jour, de 6 à 10 heures, 1 jour sur deux, toxicité veineuse (irritation, thrombophlébite) en le protégeant de la lumière (photoprotection, tubulures opaques) ; – vérifier si le médecin a prescrit une prémédication par paracétamol, Polaramine pour prévenir les réactions liées à la perfusion ou 25 mg à 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IV lente. Répéter cette mesure avant les injections suivantes ; – en cas de fièvre ou de frissons, ralentir le débit de perfusion ; – l'Ambisome permet une diffusion tissulaire plus élevée et une moindre toxicité rénale que la Fungizone.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
flucytosine (*Ancotil*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 500 mg en 4 prises, 100-200 mg/kg/j. Forme intraveineuse : – inj à 250 mL en 4 perfusions de 45 minutes ou en perfusion continue à la posologie de 100 à 200 mg/kg/j. (attention chez l'insuffisant cardiaque car apporte par flacon 34 mmol de NaCl).	Efficacité – Régression des signes cliniques. Tolérance et surveillance – Clinique : • troubles digestifs dose-dépendant, nausées, vomissements, diarrhées, entérocolites (rares) ; • manifestations allergiques (rashes). – Biologique : • NFS : leucopénie, anémie, aplasie médullaire ; • créatininémie : posologie à adapter en fonction de la fonction rénale ; • transaminases (toxicité hépatique).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION ADULTE :
griséofulvine (*Griséofulvine*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 250 ou 500 mg à la posologie de 500 à 1000 mg/j à prendre au milieu du repas. Indiqué en cas de teigne.	Efficacité – Non actif sur les <i>Candida albicans</i> mais sur les dermatophytes dont le prélèvement est indispensable avant traitement. Tolérance et surveillance – Clinique : • troubles digestifs à types de nausée, vomissements, anorexie, altération du goût et sensation de soif ; • neurologiques : insomnies, vertiges ; • risque de photosensibilisation et effet antabuse. – Biologique : surveillance NFS et du bilan hépatique (toxicité hépatique).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
kétoconazole (*Nizoral*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 200 mg à la posologie de 200 à 800 mg/j au moment des repas, indiqué en cas de candidoses cutanées ou muqueuses ; – est contre-indiqué en association aux anti-acides, en cas de grossesse et d'allaitement.	Efficacité – Régression des signes cliniques. L'absorption est améliorée par un pH acide, (jus de fruit, coca-cola et un repas riche en graisse). Tolérance et surveillance – Clinique : • troubles digestifs diminués par les repas (nausées, vomissements) ; • gynécomastie (3-8 %) ; • éruptions cutanées (10 %) ; • effet antabuse avec l'alcool ; • potentialisation avec les antivitamines K ; • surveillance des symptômes révélateurs d'une atteinte hépatique (fièvre, prurit, asthénie, douleurs abdominales, urines foncées, selles décolorées). – Biologique : surveillance des transaminases et des PAL 2 fois avant le début du traitement, puis tous les 15 jours (arrêt du traitement en cas d'anomalies).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION ADULTE :
tebinafine (*Lamisil*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 250 mg à la posologie de 250 mg/j contre indiquée en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. Topique : – crème en tube de 15 mg.	Efficacité – Régression des signes cliniques. Elle va dépendre de la bonne observance du traitement dont la durée peut être de 6 mois. Tolérance et surveillance – Clinique : • troubles digestifs à type de nausées, diarrhées, douleurs abdominales ; • cutané : prurit et rougeurs ; • hépatique : en cas d'apparition de fièvre, d'infection, d'atteintes cutanées importantes, de fatigue, d'urines foncées, de selles décolorées ou de jaunisse, arrêt immédiat du traitement – Biologique : bilan hépatique avant traitement et surveillance régulière avec arrêt du médicament en cas d'atteinte biologique.

Hidden page

Médicaments de l'insuffisance cardiaque

En France, il existe au moins 500 000 insuffisants cardiaques, essentiellement des personnes âgées. L'insuffisance cardiaque est l'aboutissement de la plupart des maladies cardiaques, évoluant par poussées et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin correspondant aux besoins normaux de l'organisme. La contractilité des cellules myocardiques est altérée et des mécanismes compensatoires (hyperactivité sympathique, hyperactivité du système rénine-angiotensine, rétention hydrosodée) aggravent la pathologie.

Pour traiter l'insuffisance cardiaque, quatre classes de médicaments spécifiques sont utilisées : la triade des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/diurétiques/bêta-bloquants, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

LES IEC sont devenus le traitement de base de la maladie et doivent être instaurés dès le diagnostic même en l'absence de signes fonctionnels et poursuivis à vie. Ils diminuent la mortalité chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche. Leurs effets bénéfiques sont le résultat de leur double action hémodynamique de vasodilatation artérielle et veineuse et neuro-hormonale. En cas d'intolérance aux IEC, on utilise les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

LES DIURÉTIQUES DE L'ANSE (furosémide, Lasix) sont indispensables à posologie variable selon l'importance de la rétention hydrosodée ; en effet ils luttent contre la rétention hydrosodée et diminuent le travail cardiaque. On associe un diurétique de l'anse et un antialdostérone hyperkaliémiant.

LES BÊTA-BLOQUANTS, adjonction récente mais majeure au traitement de l'insuffisance cardiaque y compris pour les patients classe IV de la NYHA. Ils diminuent la mortalité, le nombre d'hospitalisa-

tions, les poussées d'insuffisance cardiaque et améliore le statut fonctionnel et la fraction d'éjection.

LES ARA II : il existe de nombreux ARA II ayant l'AMM dans l'hypertension artérielle, mais seul le candesartan (Atacand, Kenzen) a une AMM dans l'insuffisance cardiaque.

AUTRES MÉDICAMENTS

– Les cardiotoniques inotropes positifs renforcent la contraction cardiaque : la digoxine ne reste indiquée que chez les patients symptomatiques et en cas de fibrillation auriculaire rapide.

– Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs périphériques et coronaires permettant une augmentation de l'apport en oxygène du myocarde par dilatation des artères coronaires et une réduction de consommation cardiaque en oxygène. Ce sont des médicaments antiangineux.

En plus des médicaments, des règles hygiéno-diététiques sont indispensables :

► régime peu salé (2-3 g/j) comprenant une liste à remettre au patient des aliments non autorisés : pain et biscottes ordinaires, toutes les charcuteries, les poissons séchés et salés, les crustacés et les coquillages, les fromages, le lait (limité à 1/3 de litre par jour), les eaux gazeuses (Perrier contenant peu de sel est autorisé), les conserves, les pâtisseries du commerce, le chocolat et les gâteaux secs. Les sels de régime sont autorisés mais exposent au risque d'hyperkaliémie ;

► éviter l'alcool ;

► exercice régulier adapté ;

► régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale ;

► correction des autres facteurs de risques.

Classification de l'insuffisance cardiaque gauche : NYHA

► stade 1 : absence de signes fonctionnels ;

► stade 2 : gêne pour des efforts modérés ;

► stade 3 : gêne fonctionnelle pour des efforts importants ;

► **stade 4** : gêne au moindre effort ou dyspnée de repos.

Un bilan minimum est nécessaire et comprend :

► **Sur le plan biologique** : groupe, rhésus, RA1, NFS, plaquettes, TP, ionogramme sanguin, urée, créatinine et enzymes cardiaques.

► **Sur le plan morphologique** : ECG, la radio pulmonaire, échographie cardiaque et épreuve d'effort avec mesure des gaz respiratoires à l'effort (VO2 max). Éventuellement une coronographie, un cathétérisme cardiaque droit/gauche et une mesure de la fraction d'éjection isotopique.

► **Sur le plan thérapeutique** :

– les cardiotoniques inotropes positifs qui renforcent la contraction cardiaque ;

– les vasodilatateurs, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les dérivés nitrés.

Cardiotoniques inotropes positifs

Le cardiotonique idéal exerce un effet inotrope positif (contractilité cardiaque) sans augmenter la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), ni l'excitabilité cardiaque. On souhaite qu'il **renforce, régularise et ralentisse** les contractions cardiaques. Le mécanisme final commun est l'augmentation de la concentration de calcium dans la fibre myocardique.

Les cardiotoniques sont des médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque, mais aussi dans les états de chocs, notamment cardiogéniques.

► Digitaliques (voir Fiche, page 110)

La pompe Na^+/K^+ ATPase est un système enzymatique situé dans la membrane de la cellule : elle expulse deux ions sodium (Na^+) de la cellule en échange de l'entrée de trois ions potassium (K^+). Ce déséquilibre est à l'origine de la polarisation membranaire. Les digitaliques agissent en freinant la pompe Na^+/K^+ ATPase, ce qui augmente la concentration cellulaire en calcium (échangeur Na/Ca) et **améliore la contractilité cardiaque**.

Les digitaliques exercent un effet inotrope positif (augmentation de la contractilité cardiaque), chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque), mais aussi dromotrope positif (ralentissement de la conduction) et bathmotrope positif

(augmentation de l'excitabilité cardiaque). Le risque principal est l'apparition de troubles du rythme. Ils augmentent aussi le débit cardiaque.

La longue demi-vie de la Digitaline et sa forte fixation protéique rend son utilisation plus délicate que la Digoxine.

Indications

► **Troubles du rythme (TR)** :

Troubles du rythme supraventriculaires : elle ralentit la cadence ventriculaire de repos et diminue parfois le trouble du rythme. Elle est indiquée dans l'insuffisance cardiaque à débit diminué surtout en cas d'AC/FA (arythmie complète par fibrillation ventriculaire). Contre-indiqués en cas de bradycardie spontanée, de bloc auriculo-ventriculaire complet, d'hyperexcitabilité ventriculaire sévère et dans les 3 jours précédant un choc électrique externe.

► **L'insuffisance cardiaque (IC)** :

C'est l'indication essentielle des digitaliques surtout s'il existe une arythmie complète rapide. Ils doivent être utilisés tôt, dès le stade d'insuffisance ventriculaire latente compensée.

Ils ont peu d'action en cas d'IC avec débit cardiaque augmenté (anémie, hyperthyroïdie).

Toxicité des digitaliques

Il existe une grande variabilité interindividuelle pharmacodynamique et pharmacocinétique ; de plus, l'index thérapeutique des digitaliques (rapport entre les doses toxique et active) est étroit.

Les facteurs favorisants sont l'hypokaliémie, l'hypomagnésie, l'hypercalcémie et l'alcalose.

Les signes précoces du surdosage comportent :

– des signes digestifs : anorexie, qui est le premier signe clinique, puis survenue de nausées et de vomissements ;

– des signes cardiologiques et ECG : bradycardie (pouls < 60 min), extrasystoles ventriculaires les plus fréquentes et les plus précoces qui font toute la gravité de cette intoxication ;

– des signes neurologiques : céphalées, insomnie, confusion ;

– des troubles sensoriels, notamment visuels.

Administration et surveillance infirmière

La digoxine (éliminée par le rein) a une longue demi-vie, aussi il est parfois nécessaire, notamment chez le sujet âgé, de pratiquer des fenêtres thérapeutiques (pas d'administration le dimanche) et/ou de doser la concentration plasmatique

médicamenteuse. L'état d'équilibre n'est atteint qu'en 6 jours au minimum.

La kaliémie et la calcémie doivent être régulièrement contrôlées.

Elle s'administre par voie orale ou injectable.

Le médicament peut être pris avant ou au cours du repas à heure fixe de préférence afin d'éviter des fluctuations de l'effet.

Espacer d'au moins deux heures l'administration d'antiacide, charbon, colestyramine avec celle de la digoxine.

Évaluer la réponse au traitement par un ECG : ralentissement du rythme cardiaque allongement de l'espace PR, dépression de ST en cupule.

En cas de surdosage, prélèvement entre la 12^e h et la 24^e h après la prise *per os* et 6 à 8 h après une injection IV.

Interactions médicamenteuses

L'association aux diurétiques est courante, il est impératif de bien contrôler la kaliémie.

L'association aux antiarythmiques ou aux bêta-bloquants majore le risque de bradycardie ou de diminution de la conduction cardiaque; par ailleurs le vérapamil, la quinidine et l'amiodarone augmentent la digoxinémie.

Ne jamais injecter de calcium IV à un malade recevant des digitaliques.

Conseils au patient

Ne pas interrompre le traitement sans avis médical. En cas d'oubli d'une prise, ne pas doubler la dose suivante.

Respect scrupuleux des doses prescrites.

Respect du régime pauvre en sel et la supplémentation potassique.

Informez le médecin en cas de pathologie thyroïdienne.

Informez le médecin d'éventuels effets secondaires (liste à remettre au patient).

En cas d'intervention chirurgicale, prévenir l'anesthésiste et le chirurgien.

Ames sympathomimétiques

Les ames sympathomimétiques (catécholamines) sont traitées au chapitre 12. Leur demi-vie est courte et ces produits sont utilisés par voie injectable, en perfusion à la seringue électrique. Ce

Tableau 10.1 Modalités de la surveillance des digitaliques par le dosage plasmatique.

Médicament	Demi-vie	Temps au bout duquel on fait le dosage	Concentrations plasmatiques thérapeutiques
digoxine (Digoxine)	2 j	8 jours après le début du traitement	1-2 ng/mL

sont des médicaments utilisés uniquement dans les services de réanimation, chez des patients sous scope.

Ils sont le traitement des défaillances cardiaques aiguës : leur effet au long cours s'épuise par désensibilisation des récepteurs bêta qu'ils stimulent. Les récepteurs bêta 1 ainsi stimulés induisent via une cascade d'activations l'augmentation du calcium intracellulaire permettant une augmentation de la contractilité auriculaire et ventriculaire, de la fréquence cardiaque et de la conduction. Leur délai d'action est court, de 1 à 2 minutes.

Définition. Lorsqu'un récepteur est occupé au long cours par une substance agoniste, il faut augmenter les doses administrées pour observer la même réponse pharmacologique. On dit alors que le récepteur est désensibilisé.

Tableau 10.2 Classification des agonistes sympathomimétiques utilisés en cardiologie.

Médicament	Récepteurs stimulés	Effets	Doses
dobutamine (Dobutrex)	β_1	inotrope avec augmentation du débit cardiaque	5-30 mg/kg/min
épinephrine (Adrenaline)	β_1 et β_2 et α adrénergique avec augmentation de la TA et du débit cardiaque	inotrope + puissant favorisant la reprise d'une activité cardiaque en cas d'asystolie chronotrope et batmotrope + vasoconstricteur avec élévation de la TA	3 à 5 mg IVD à renouveler toute les 3-5 min en cas d'arrêt cardiaque, (utilisation possible en intratrachéale : 3 à 5 mg à diluer dans dans 5-10 mL de sérum physiologique suivi de 3 insufflations au masque.
isoprénaline (Isuprel)	β_1 , β_2	inotrope + chronotrope + batmotrope + vasodilatateur	0,1 μ g/kg/min
dopamine (Dopamine)	DA ⁽¹⁾ , β_1 , β_2 , α	inotrope + diurétique	5-10 μ g/kg/min
dopexamine (Dopacard)	DA, β_2	vasodilatateur inotrope + chronotrope +	0,5-5 μ g/kg/min

NB. Les perfusions d'isoprénaline doivent être tenues à l'abri de la lumière.

(1) DA : récepteur dopaminergique.

■ Inhibiteurs des phosphodiesterases

Ce sont des traitements des défaillances cardiaques aiguës, utilisés en urgence constituant une alternative aux catécholamines notamment en cas de tachyphylaxie (tolérance), fruit d'une utilisation prolongée des catécholamines. Ils ont un puissant effet inotrope positif et un effet vasodilatateur périphérique, induisant une élévation du débit cardiaque ; ils sont à la fois tonicardiaques et vasodilatateurs veineux et artériels.

LES MÉDICAMENTS

- énoximone (*Perfane*), perfusion IV après dilution dans du NaCl 9 % ;
- milrinone (*Corotrope*), perfusion IV après dilution dans du 65 %.

LES CONDITIONS DE SURVEILLANCE sont les mêmes qu'avec les amines sympathomimétiques.

Définition. Les phosphodiesterases sont des enzymes qui dégradent l'AMP cyclique (AMPc). L'AMPc est le second messager de nombreux processus pharmacologiques ; inhiber les phosphodiesterases revient à limiter l'emballement de ces processus.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (voir Fiche, page 111)

Les IEC agissent sur le système rénine-angiotensine en empêchant l'activation d'un agent vasoconstricteur puissant, l'angiotensine II et sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque (augmentation du débit cardiaque) et de l'infarctus du myocarde.

Le système rénine-angiotensine circulant est capable d'ajuster la pression artérielle en réponse à une perte volémique, telle une hémorragie par exemple. L'angiotensinogène est synthétisé au niveau du foie et transformé en angiotensine I par la rénine (synthétisée au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales). L'angiotensine I est inactive, mais elle est transformée en angiotensine II vasoconstrictrice et natriurétique par l'enzyme de conversion (figure 10.1). Cette enzyme est également responsable de la dégradation de la bradykinine qui est vasodilatatrice.

Inhiber l'enzyme de conversion revient donc à un double effet vasodilatateur par inhibition de la

synthèse d'une molécule vasoconstrictrice, l'angiotensine II, et inhibition de la dégradation d'une molécule vasodilatatrice, la bradykinine.

■ Effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les médicaments de cette classe sont utilisés à la fois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Effets thérapeutiques

Vasodilatation artérielle et veineuse, diminution de la tension des ventricules cardiaques en fin de diastole (précharge) et pendant la contraction (postcharge), augmentation du débit cardiaque, augmentation de la natriurèse (par hypoaldostérisme).

Effets indésirables

Hypotension artérielle (pouvant être parfois brutale) dont le premier signe est l'hypotension orthostatique, hyperkaliémie (effet antialdostérone), insuffisance rénale (par chute du débit de filtration glomérulaire, rechercher une sténose bilatérale des artères rénales), toux sèche (10-20 %), éruption cutanée, flush facial, céphalées, élévation des transaminases.

Les IEC sont en général bien tolérés, la survenue d'une toux sans signes de bronchite doit conduire à l'arrêt du traitement.

Le patient doit informer son médecin de toute prise d'autres médicaments en particulier anti-hypertenseur.

Toute patiente doit informer son médecin d'un désir de grossesse ou si elle souhaite allaiter son enfant.

■ Surveillance infirmière

La diminution de l'angiotensine II entraîne une diminution de la libération d'aldostérone et donc une hyperkaliémie. Il ne faut pas associer les IEC aux diurétiques hyperkaliémisants tels que les anti-aldostérone (*Aldactone*).

La diminution de filtration glomérulaire aura une traduction clinique chez les sujets présentant une sténose bilatérale des artères rénales, les insuffisants rénaux chroniques, les patients recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou

Tableau 10.3 Liste non exhaustive des IEC.

DCI	Nom de spécialité
captopril	Lopril-Captopril Byla-Captolane-Captirex
énalapril	Renitec
périndopril	Coversyl
bénazépril	Briem-Cibacène
cilazapril	Justor
fosinopril	Fozitec
quinapril	Acutel
ramipril	Triatec
lisinopril	Zestril
énalapril	Renitec
trandolapril	Gopten-Odrik
lisinopril perindopril + indapomide	Zestril-Privilin Preterax

hypovolémiques (traitement diurétique mal contrôlé, régime désodé strict...). Il faut craindre des poussées d'insuffisance rénale aiguë chez ces sujets.

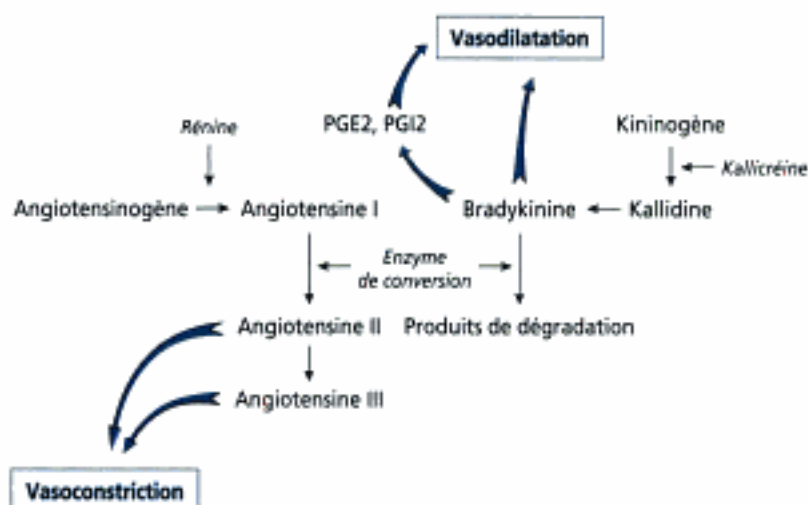


Fig. 10.1 Phases de formation de l'angiotensine II et actions des IEC.

Les IEC doivent être pris régulièrement de préférence à la même heure, 1 h avant les repas dans le cas du captopril (Lopril) et du périndopril (Coversyl). Lors de la première prise il est conseillé de l'absorber en position assise et d'éviter de se lever brusquement.

L'évaluation de la fonction rénale avant traitement et la réévaluation régulière est indispensable, ainsi que les transaminases, la NFS, la protéinurie et la kaliémie.

La rénine est une enzyme sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire du rein qui possède des propriétés hypertensives.

Diurétiques

Étymologiquement un médicament diurétique est un médicament qui augmente la production d'urine par unité de temps. En fait, la plupart des circonstances cliniques au cours desquelles un diurétique est indiqué sont caractérisées par une rétention de sodium entraînant secondairement une rétention d'eau. Les diurétiques utiles et efficaces sont donc des agents natriurétiques, qui augmentent également transitoirement le volume de la diurèse puisque les mouvements de l'eau dépendent en grande partie des mouvements du sodium. Les diurétiques sont utilisés dans les situations de surcharge hydrosodée (œdème d'origine rénale, cirrhose ou cardiaque) et dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Rappel physiologique

Le rein est constitué d'unités fonctionnelles, les néphrons qui remplissent trois fonctions : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Les néphrons sont constitués d'un glomérule (lieu de la filtration) et d'un tubule rénal où circulent la préurine puis l'urine (figure 10.2). Ce tubule est schématiquement divisé en quatre segments : le tube proximal, l'anse de Henle, le tube distal et le tube collecteur.

Filtration

La filtration est un phénomène passif qui dépend de la concentration des constituants de part et

d'autre du filtre glomérulaire ainsi que du débit sanguin. Elle concerne les petites molécules (de poids moléculaire $< 68\,000$ Da). Ainsi l'eau, les ions, les sucres seront filtrés mais pas l'albumine. En cas d'hypotension artérielle, le débit sanguin rénal et la diurèse diminuent.

■ Réabsorption tubulaire

Une partie des ions (sodium, potassium, chlore), du glucose, du bicarbonate, des acides aminés qui ont été filtrés par le rein peuvent être réabsorbés à plusieurs niveaux du tubule rénal, c'est-à-dire retourner dans le sang selon des processus actifs et saturables (si un composé est en trop grande quantité dans l'urine, les capacités de réabsorption seront dépassées). Cette réabsorption d'ions et de petites molécules est suivie d'une réabsorption passive d'eau. Ce phénomène est favorisé par différentes enzymes (l'anhydrase carbonique au niveau du tube proximal) et hormones : l'aldostérone (d'origine corticosurrénale) au niveau du tube distal terminal, l'hormone antidiurétique (ou vasopressine d'origine hypothalamo-hypophysaire) au niveau du tube collecteur.

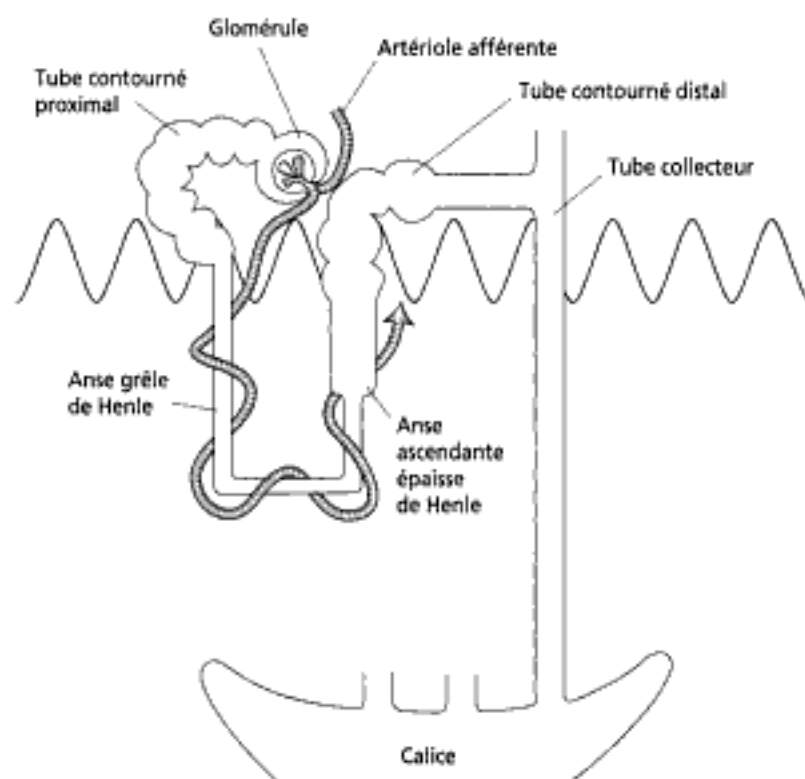


Fig. 10.2 Représentation schématique d'un néphron.

■ Sécrétion tubulaire

De nombreux ions mais aussi des médicaments acides (pénicilline, acide salicylique) ou basiques (thiamine, morphine, quinine...) sont excrétés activement dans l'urine par ce mécanisme. Il existe des compétitions : ainsi quand on administre du potassium, on observe une acidose plasmatique et une alcalinisation des urines par défaut d'élimination des ions H^+ .

Mécanisme d'action des diurétiques et classification

Selon leur niveau d'action, le délai d'action des diurétiques sera plus ou moins long et l'effet sur la kaliémie différent. Les diurétiques se répartissent en deux catégories :

- les diurétiques hypokaliémisants (augmentation de l'élimination du potassium) tels que les diurétiques puissants, comme les thiazidiques (hydrochlorothiazides) ou les diurétiques de l'anse (furosémide, voir Fiche, page 112), qui sont à la fois natriurétiques et kaliurétiques peuvent entraîner des hypokaliémies majeures qu'il faut dépister. Ils sont également hyperuricémiants et hyperglycémisants ;
- les diurétiques hyperkaliémisants (épargneurs de potassium) : on distingue les antialdostérone (Aldactone) et les pseudo-antialdostérone (Amiloride) ;
- Les associations.

Dans le but de limiter les hypokaliémies et pour éviter les troubles du rythme qu'elles entraînent, des associations de diurétiques hypo- et hyperkaliémisants ont été commercialisées. Pour ces médicaments, il existe une synergie d'effet natriurétique et un antagonisme d'effet secondaire (altizide + spironolactone [Aldactazine], hydrochlorothiazide + amiloride [Modurétic], furosémide + amiloride [Logirène]).

Ces associations ne préviennent pas forcément les déséquilibres du bilan potassique et une surveillance reste donc nécessaire.

Une nouvelle association à dose fixe, Zofénil Duo, hydrochlorothiazide + zofénopril (IEC) est indiquée en cas d'hypertension artérielle essentielle légère à modérée non suffisamment contrôlée par le zofénopril seul (Zofénil) permettant une diminution accentuée de la pression artérielle par rapport à l'hydrochlorothiazide pris isolément.

Tableau 10.4 Classification des principaux diurétiques.

Médicaments	Site d'action	Délai d'action	Élimination du potassium
THIAZIDES ET APPARENTÉS			
xipamide (<i>Lumitens</i>) hydrochlorothiazide (<i>Esidrex</i>) indapamide (<i>Fludex</i>) chlortalidone (<i>Hygroton</i>) ciclétanine (<i>Tenstaten</i>)	début du tube distal	lent	augmentée
DIURÉTIQUES DE L'ANSE			
bumétanide (<i>Burinex</i>) pirétanide (<i>Eurélis</i>) furosémide (<i>Lasix</i>)	anse de Henle	rapide	augmentée
ANTIALDOSTÉRONES			
spironolactone (<i>Aldactone, Flumach</i>) canrénoate de potassium (<i>Soludactone</i>)	tube contourné distal	lent	diminuée
DIURÉTIQUES DISTAUX D'ACTION DIRECTE			
amiloride (<i>Modamide</i>)	tube contourné distal	lent	diminuée
INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE			
acétazolamide (<i>Diamox</i>)	tube proximal	lent	augmentée
DIURÉTIQUES OSMOTIQUES			
mannitol (<i>Mannitol</i>)	tube proximal	rapide	Inchangée

Association de diurétiques	
DCI	Nom de spécialité
spironolactone + altizide	<i>Aldactazine, Practan, Spiroctazine</i>
spironolactone + furosémide	<i>Aldalix</i>
triamtérène + hydrochlorothiazide	<i>Prestole</i>
triamtérène + méthyclothizide	<i>Isobar</i>
amiloride + hydrochlorothiazide	<i>Modurétic</i>
amiloride + furosémide	<i>Logirène</i>
hydrochlorothiazide + zofénil (IEC)	<i>Zofénil Duo</i>
hydrochlorothiazide + valsartan	<i>Nisisco</i>
hydrochlorothiazide + olmésartan médoxomil	<i>Alteis Duo</i>

Indications des diurétiques

Tous les diurétiques ont en commun l'indication d'hypertension artérielle et l'insuffisance cardia-

que chronique. Les diurétiques de l'anse sont toutefois réservés, compte tenu de leur délai d'action et de leur puissance, à l'insuffisance cardiaque aiguë.

Dans la décompensation œdémato-ascitique de la cirrhose, les antialdostérones sont préférés.

En cas d'insuffisance rénale chronique, seuls les diurétiques de l'anse sont utilisables sans risque.

Les diurétiques thiazidiques utilisés en première intention dans l'HTA permettent une réduction significative de la morbi-mortalité (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, événements cardio-vasculaires, mortalité cardio-vasculaire, mortalité totale) des patients hypertendus (méta-analyse de Psaty BM. Et al, 2003).

L'obésité, les œdèmes veino-lymphatiques ou de la grossesse sont des **non-indications**.

L'éplérénone (*Inspra*) est un diurétique indiqué en complément des traitements standards comprenant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire < 40 %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Toujours mesurer la kaliémie avant de débiter le traitement puis la surveiller la première semaine, puis à 1 mois et à chaque changement posologique.

Indications des diurétiques

Médicaments	Indications
1) Diurétiques de l'anse (hypokaliémiants) : – furosémide (<i>Lasix</i>) – bumétamide (<i>Burinex</i>) – pirétanide (<i>Eurélix</i>)	a) Voie orale : HTA, œdème au cours des pathologies rénales et hépatiques, insuffisance cardiaque et œdème pulmonaire (OAP). b) Voie parentérale : œdème aigu du poumon (OAP), poussée hypertensive sévère, rétention hydrosodée sévère d'origine cardiaque et rénale.
2) Diurétiques thiazidiques (hypokaliémiants) : – hydrochlorothiazide (<i>Esidrex</i>)	HTA en monothérapie, en bithérapie et en trithérapie obligatoirement (sauf en cas d'insuffisance rénale), œdèmes rénaux, hépatiques, insuffisance cardiaque, cirrhose, hypercalciurie avec lithiase urinaire.
3) Autres diurétiques hypokaliémiants : – indamine (<i>Fludex</i> et <i>Fudex LP</i>) – cicétanine (<i>Tenstaten</i>)	HTA
4) Diurétiques antagonistes de l'aldostérone ou antialdostérones (hyperkaliémiants) : – spironolactone (<i>Aldactone</i> , <i>Practon</i> , <i>Spirone</i> , <i>Spiroctan</i>) – canréonate de potassium (<i>Soludactone</i> injectable) – plérénone (<i>Inspra</i>)	Le plus souvent associés aux diurétiques hypokaliémiants et plus spécialement dans l'insuffisance cardiaque que l'HTA, hyperaldostéronisme primaire, états œdémateux.
HTA : hypertension artérielle IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion	

Effets indésirables, surveillance du traitement et interactions médicamenteuses



Le premier risque à considérer est un risque de surdosage qui entraînera une déshydratation (hyponatrémie, hypovolémie et hypotension

orthostatique). Les terrains sensibles sont le sujet âgé et ou en régime désodé strict. Ce tableau de déshydratation augmente le risque de thrombo-embolie chez le sujet âgé et l'insuffisant cardiaque. En cas d'hypokaliémie (< 3,5 mmol/L), il faut associer du chlorure de potassium à un diurétique hyperkaliémiant. Les effets indésirables des diurétiques hyperkaliémiants sont des risques d'hyperkaliémie (< 5,5 mmol/L) ainsi que des troubles sexuels (aménorrhée, gynécomastie, dysérection).

En dehors des désordres ioniques discutés plus haut (hypo- ou hyperkaliémie, hyperglycémie, hyperuricémie), on rencontre des accidents immuno-allergiques avec les diurétiques thiazidiques et le furosémide, notamment cutanés et des troubles à type de gynécomastie, impuissance, dysménorhées avec les antialdostérone.

Chez le sujet âgé, la surveillance est fondamentale du fait du risque accru de désordres ioniques, d'hypotension orthostatique et d'insuffisance rénale fonctionnelle.

La survenue d'une surdité débutante doit conduire à l'arrêt des diurétiques et des antibiotiques toxiques associés.

■ Surveillance infirmière

L'efficacité et la tolérance sont contrôlées en surveillant le poids, la tension artérielle, la diurèse, les signes de déshydratation (pli cutané...), l'ionogramme sanguin (kaliémie > 5,5 mmol/L +++).

et urinaire, la créatininémie, la glycémie et l'uricémie chez le goutteux.

L'hypokaliémie doit être dépistée précocement avant l'apparition de crampes ou de faiblesses. Les signes ECG sont un aplatissement et une inversion de l'onde T et l'apparition d'une onde U. EEG avant la mise en route du traitement, puis régulièrement.

La surveillance des traitements associés est capitale.

■ Interactions médicamenteuses

L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques souvent associés.

Il y a un risque de synergie d'effet hyperkaliémiant en associant inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques d'épargne potassique.

Les diurétiques potentialisent les effets toxiques du lithium, l'acidose lactique liée à la metformine, les accidents rénaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens et la toxicité des aminosides.

Antiangineux

Les antiangineux sont des médicaments destinés au traitement de l'insuffisance coronarienne (angine de poitrine), angor stable, ou non, infarctus du myocarde et dans le post-infarctus. Les antiangineux se répartissent en plusieurs familles :

- dérivés nitrés;
- inhibiteurs calciques;
- bêta-bloquants;
- amiodarone;
- autres antiangineux (molsidamine, nicorandil, trimétazidine).

La douleur angineuse traduit une hypoxie myocardique transitoire qui résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène et en substrats métabolisables. Les moyens de prévenir l'angor sont :

- d'augmenter les apports en oxygène par **vasodilatation** (dérivés nitrés, antagonistes calciques, activateurs des canaux potassiques);
- de redistribuer l'oxygène vers les territoires sous-endocardiques qui en ont le plus besoin (bêta-bloquants);
- de **diminuer les besoins** et/ou la consommation en oxygène en diminuant le travail cardiaque. Ceci est possible en diminuant la fréquence

cardiaque (bêta-bloquants), en diminuant la précharge et la tension pariétale du ventricule (dérivés nitrés, antagonistes calciques);

- de protéger le myocarde des effets néfastes de l'ischémie.

Dérivés nitrés

(voir *Fiches*, pages 114 et 115)

Les dérivés nitrés sont des médicaments antiangineux qui agissent en diminuant la consommation d'oxygène du cœur par leur effet vasodilatateur périphérique veineux et la réduction du retour veineux. Utilisé depuis plus de cent ans, la trinitrine a été le seul traitement de l'angine de poitrine jusqu'à dans les années cinquante.

Ces médicaments reproduisent l'effet d'une molécule vasodilatatrice d'origine endothéliale, le NO (*Nitric Oxyde*). Ils stimulent également la biosynthèse de prostacycline, vasodilatatrice et antiagrégant plaquettaire.

La molsidomine (*Corvasal*) exerce les mêmes effets. Les dérivés nitrés sont donc de puissants vasodilatateurs.

■ Indications

Traitement de fond de l'angor

Les formes utilisées sont des comprimés à libération prolongée ou des patchs transdermiques : isosorbide dinitrate (*Risordan*, *Langoran*), trinitrine (*Nitroderm TTS*).

Traitement de la crise aiguë d'angor

Les voies sublinguales (comprimés sublinguaux – [*Risordan* 5], sprays [*Natispray*]) permettent une résorption rapide et un effet en moins de cinq minutes.

Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque

Voie injectable de préférence à la seringue électrique.

■ Surveillance infirmière

Toujours débuter le traitement de façon progressive en raison du risque d'hypotension et de céphalées violentes pouvant survenir.

Les effets indésirables observés résultent de l'effet vasodilatateur : céphalées, hypotension orthostatique, chaleur au niveau de la face et du cou... Pour prévenir l'hypotension orthostatique, il faut conseiller au patient de s'asseoir lors du traitement d'une crise aiguë. La surveillance de la pression artérielle couché/debout permet de dépister cet effet indésirable.

Ces effets indésirables surviennent en début de traitement et disparaissent le plus souvent progressivement. Pour les prévenir, il faut instaurer le traitement progressivement et administrer de l'aspirine.

Nécessité de prévenir les conducteurs de machines au début du traitement (vertige et hypotension).

En cas d'utilisation à doses élevées, ne pas arrêter brutalement le traitement.

Ne pas associer au *Viagra* (risque d'hypotension brutale).

Bêta-bloquants (voir Fiche, page 116)

Cette classe est aussi développée au chapitre 12. À l'heure actuelle quatre bêta-bloquants ont l'AMM en France pour l'insuffisance cardiaque

avec fraction d'éjection ventriculaire < 35-40 % (dysfonction systolique ventriculaire gauche) :

- le carvedilol (*Kredex*),
- le bisoprolol (*Cardensiel*, *Détensiel*, *Soprol*, *Cardiocror*),
- le tartrate de métoprolol (*Selozoc*)
- le nébivolol (*Nébilox*, *Témérit*).

Il est préférable de fractionner leur prise en deux ou trois fois et d'augmenter les doses par palier d'un ou deux mois.

Le carvedilol (*Kredex*) est recommandé dans le post-infarctus du myocarde avec dysfonction VG avec ou sans symptômes d'IC.

Si la FEVG est > 40 % tous les bêta-bloquants peuvent être utilisés en l'absence de signes d'insuffisance cardiaque.

Ils sont particulièrement intéressants dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde au stade aigu. Ils sont utilisés seuls ou en association aux dérivés nitrés.

Seul un cardiologue ou un interniste a le droit d'initier un traitement bêta-bloquant dans l'insuffisance cardiaque. L'apparition d'une IC sous bêta-bloquant peut se révéler par une simple prise de poids entre le 8^e et le 15^e jour de traitement.

Le patient doit être prévenu du fait que l'effet bénéfique du bêta-bloquant n'est obtenu qu'au bout de du 2^e ou 3^e mois d'où la nécessité d'une bonne observance et l'intérêt de ne pas arrêter le traitement avant ce délai même si le patient se sent davantage fatigué ou essoufflé.

En cas de poussée d'insuffisance cardiaque, il faut tenter de ne pas arrêter le traitement tant que la poussée n'est pas trop grave : il vaut mieux diminuer les doses et améliorer le patient avec des diurétiques par voie IV (voire de la dobutamine).

Rappelons leurs principales contre-indications : insuffisance cardiaque non contrôlée, insuffisance respiratoire (mais faire des EFR avec test dynamique car beaucoup de patients tolèrent en fait le bêta-bloquant) et asthme sévère, blocs auriculo-ventriculaires non appareillés, bradycardie sinu-sale et l'angor de Prinzmetal.

Prudence chez le sujet âgé (seul le nébivolol a montré une efficacité et une bonne tolérance), et chez les patients recevant de la digoxine, de l'amiodarone ou du vérapamil en raison du risque majoré de trouble conductifs (ECG de contrôle).

L'hypotension asymptomatique n'est pas une contre-indication aux bêta-bloquants, toutefois le carvedilol, qui est aussi un alpha-bloquant, majore le risque d'hypotension en raison de son action vasodilatatrice s'il est associé à un IEC ou autre médicament vasodilatateur.

Antagonistes calciques

(voir Fiche, page 113)

Les antagonistes ou inhibiteurs calciques inhibent l'entrée de calcium dans les cellules de la musculature lisse artérielle et les cellules myocardiques. Ce faisant, ils diminuent la contractilité cardiaque et entraînent une vasodilatation artérielle puissante utilisés initialement dans le traitement de l'insuffisance coronarienne et dans celui de l'HTA dans les années 1980.

Effets des antagonistes calciques

On distingue deux groupes selon leurs effets :

► **ceux à effets vasculaires prépondérants** : les dihydropyridines avec effet antispastique coronaire, trois générations existent dont la deuxième (félodipine) possède une grande sélectivité vasculaire par rapport à la nifédipine ;

► **ceux à effets cardiaques prépondérants** : vérapamil et diltiazem avec effet dépresseur de la contractilité cardiaque (effet inotrope négatif) et de la conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif), effet antiarythmique et bradycardisant permettant une réduction de la consommation en oxygène.

Les effets cardiaques dépresseurs sont plus marqués avec le vérapamil qui apporte une diminution plus marquée de la consommation d'O₂ que les dihydropyridines et sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. En revanche, les dihydropyridines ne sont pas contre-indiqués en cas d'IC.

Autres propriétés :

- protection myocardique : en cas d'ischémie myocardique par augmentation des apports en O₂ du myocarde du fait de la vasodilatation coronaire ; en cas d'HTA, les ICA diminuent l'hypertrophie du VG ;
- protection rénale : les dihydropyridines augmentent le débit plasmatique rénal ;

- pas d'effet délétère sur le métabolisme glucidique et lipidique.

Effets indésirables

► **Liés aux propriétés cardio-vasculaires** décrites ci-dessus.

La vasodilatation entraîne des œdèmes des membres inférieurs, des hypotensions, des bouffées vasomotrices, des céphalées, des palpitations cardiaques.

L'effet inotrope négatif peut être responsable de décompensation cardiaque et l'effet dromotrope négatif (dépression de la conduction auriculo-ventriculaire), de troubles de la conduction. Les contre-indications en découlent.

► **Autres :**

- effets digestifs, constipation, augmentation des transaminases, nervosité, rashs, gingivite... ;
- particuliers à certains médicaments ;
- torsades de pointe majorée en cas d'hypokaliémie (bépridil), potentialisation de la phénytoïne (nifédipine, nicardipine)...

Définition. La torsade de pointe est un trouble du rythme ventriculaire paroxystique qui provoque des lipothymies ou des syncopes et peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire mortelle.

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Elles sont nombreuses :

- addition d'effets vasodilatateurs avec les dérivés nitrés, les alpha-bloquants, les IEC ;
- addition des effets dépresseurs de la contractilité avec les bêta-bloquants ;
- addition d'effets dépresseurs de la conduction avec d'autres antiarythmiques...

Classification

On peut classer les différentes molécules selon leur spécificité artérielle ou myocardique (cardiaque) : les médicaments les plus vasodilatateurs peuvent entraîner des tachycardies, les risques de décompensation cardiaque sont plus marqués pour les molécules à tropisme cardiaque prédominant. Contrairement aux bêta-bloquants, ils peuvent être prescrits dans l'angor spontané de type Prinzmetal (spasme coronaire).

INHIBITEURS CALCIQUES

1) EFFETS VASCULAIRES PRÉDOMINANTS

nifédipine nicardipine nitrendipine isradipine amlodipine félodipine lacidipine	Adalate Loxen Nidrel Icaz LP Amlor Flodil LP Caldine
---	--

2) EFFETS CARDIAQUES ET VASCULAIRES

vérapamil diltiazem		Isoptine Tildiem
------------------------	--	---------------------

3) PROFIL PHARMACOLOGIQUE COMPLEXE

Bépidil	Unicordium
---------	------------

Inhibiteurs calciques	Effet ionotrope négatif	Bradycardie	Dépression de la conduction auriculoventriculaire	Vasodilatation
dihydropyridines	non	non	non	Oui+++
diltiazem	Oui+	Oui++	Oui++	Oui++
vérapamil	Oui+++	Oui+++	Oui+++	Oui+++
bépidil	Oui+/-	Oui++	Oui++	Oui+/-

Nouveau : modification d'AMM pour le Lercan (lercanidipine) : prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle ; dans l'étude récente de Lund-Johansen, le taux d'œdèmes des membres inférieurs était significativement plus faible dans le groupe lercanidipine (9,1 %) que dans le groupe amlodipine (28,6 %), la baisse de la pression artérielle n'était pas significativement différente dans les deux groupes.

Tableau 10.5 Spécificité tissulaire des antagonistes calciques.

Spécificité	DCI	Nom de spécialité
Artère > cœur	nifédipine	Adalate
	félodipine	Flodil
	nicardipine	Loxen
	isradipine	Icaz
	nimodipine	Nimotop
	nitrendipine	Baypress, Nidrel
	amlodipine	Amlor
Artère = cœur	diltiazem	Tildiem, Diacor
Artère < cœur	vérapamil	Isoptine

Surveillance infirmière

À côté de la classique surveillance de la pression artérielle, il importera de prendre régulièrement le pouls, de surveiller l'apparition des œdèmes qui sont dose-dépendants (rechercher alors des signes d'IC tels que dyspnée, asthénie, malaise abdominal), de rassurer les patients s'il survient des bouffées vasomotrices car celles-ci cèdent à la poursuite du traitement.

Une hypotension excessive, une augmentation de la fréquence cardiaque (nifédipine) peuvent être responsables d'un angor impliquant l'arrêt du médicament.

Une bonne hygiène buccale évite et fait disparaître les gingivites dues aux inhibiteurs calciques.

Devant une perturbation du bilan hépatique, il faut penser à une étiologie iatrogène (amlodipine, nifédipine) : l'arrêt du traitement entraîne une normalisation des paramètres hépatiques.

Devant une perturbation du bilan hépatique, rechercher une étiologie iatrogène (amlodipine, nifédipine) : l'arrêt du traitement normalise les paramètres hépatiques.

Ces médicaments sont à prendre au moment des repas pour en améliorer la tolérance digestive. Les médicaments ne doivent ni être croqués, ni sucés, ni écrasés.

Conseils au patient

Pas de boissons alcoolisées, ni de prise d'autres médicaments sans avis médical.

Ne pas arrêter le traitement sans avis médical.

Prévenir en cas de douleurs thoraciques 15 à 30 minutes après la prise du médicament.

Activateurs des canaux potassiques

Effets des activateurs des canaux potassiques

Trois effets pharmacologiques principaux sont utilisés en thérapeutique.

► Ces effets sont les suivants :

- l'accroissement du courant potassique sortant entraîne une hyperpolarisation membranaire et une réduction de l'entrée du calcium dans les cellules, d'où une réduction de la postcharge et une vasodilatation ;

- l'augmentation du taux de guanosine monophosphate (GMPc), qui est une molécule induisant une relaxation vasculaire, entraîne une vasodilatation veineuse et une réduction de la précharge ;

- il existe peut-être un effet protecteur de la cellule myocardique contre l'ischémie.

► Les effets indésirables à type de céphalées sont réduits en augmentant progressivement les posologies.

Deux médicaments et leurs indications

Le nicorandil (Anancor, Ikorel) est indiqué en prophylaxie de l'angor d'effort, (propriétés voisines des dérivés nitrés) seul ou en association aux inhibiteurs bêta-adrénergiques ou aux antagonistes calciques (effet coronodilatateur et antispastique).

Antihypertenseurs (voir Fiche, page 117)

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg confirmée au moins par 2 mesures par consultation au cours de 3 consultations successives sur une période de 3 à 6 mois.

L'HTA est la plus fréquente des maladies cardiovasculaires et l'HTA essentielle englobe les formes

d'HTA auxquelles aucune autre cause évidente ne peut être retrouvée ; elle représente 95 % de toutes les hypertension. C'est une maladie grave augmentant le risque d'accidents, vasculaires cérébraux, de pathologies cardiaques et rénales.

LES HYPERTENSIONS SECONDAIRES (moins de 5 %) sont d'étiologies variées :

► HTA réno-vasculaires ;

- ▶ hyperaldostérionisme primaire;
- ▶ phéochromocytome;
- ▶ dysfonction thyroïdienne;
- ▶ grossesse;
- ▶ HTA médicamenteuse (contraceptifs oraux, corticoides, traitement hormonal substitutif de la ménopause);
- ▶ syndrome d'apnée du sommeil;
- ▶ cocaïne, amphétamines.

L'OBJECTIF DU TRAITEMENT est de la maintenir en dessous de 140/90 mm Hg et même parfois moins en cas de diabète : PA < 130/85 et si protéinurie > 1 g/l PA < 125/75 mm Hg (donc bandelette urinaire systématique à la recherche d'une protéinurie, d'une hématurie et d'une glycosurie).

Attention à la taille du brassard : trop serré, il entraîne une surestimation de la PA.

Chez la femme enceinte : les valeurs limites de la TA sont plus basses (de 20 mm Hg en moins).

En cas de stress physique ou psychologique, une élévation tensionnelle est banale et transitoire (liée aux catécholamines) : syndrome algique, période post opératoire...

Dans les HTA paroxystiques accompagnant un accident vasculaire cérébral, ne pas faire baisser la PA car cela risque d'aggraver les lésions cérébrales.

La prévalence de l'HTA étant moindre dans les pays où la consommation sodée est basse, la prévention primaire consiste à recommander une consommation quotidienne moindre en sel.

LES MESURES HYGIENO-DIÉTÉTIQUES sont indispensables au traitement chez tous les hypertendus et sont toujours recommandées en première intention :

- ▶ limiter la consommation de sel (< 6 g/L);
- ▶ programme de réduction de la surcharge pondérale;
- ▶ pratique d'une activité physique dynamique (course à pieds) plutôt que statique (musculature en salle);
- ▶ réduction au maximum de la consommation d'alcool et arrêt du tabac;
- ▶ modification des habitudes alimentaires par une réduction des graisses saturées et par une augmentation de la consommation des fruits et légumes;
- ▶ contrôle par le médecin traitant des autres facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie et diabète).

LE BILAN INITIAL DE L'HTA :

- ▶ créatinine plasmatique et évaluation du débit de filtration glomérulaire;
- ▶ kaliémie (sans garrot);
- ▶ prélèvement à jeun pour glycémie;
- ▶ protéinurie et hématurie et si + quantification;
- ▶ ECG de repos.

LA SURVEILLANCE en cas d'HTA non compliquée nécessite un suivi tous les 3 à 6 mois concernant la PA, le poids, l'observance du traitement, les valeurs biologiques (protéinurie, créatininémie, glycémie, cholestérol, et la kaliémie) et l'ECG de repos. Le patient peut lui-même contrôler sa TA par l'utilisation régulière d'un autotensiomètre.

CINQ TRAITEMENTS PRINCIPAUX sont prescrits dans l'hypertension artérielle :

▶ **les diurétiques** dont l'action antihypertensive est liée à une déplétion sodée. Actuellement, on privilégie dans le traitement de l'HTA des diurétiques thiazidiques associés à des diurétiques hyperkaliémiques;

▶ **les bêta-bloquants** dont l'action antihypertensive est liée à la réduction du tonus bêta adrénergique et à la diminution de la rénine (particulièrement indiqués en cas de tachycardie de repos, d'angor et/ou de cardiopathie ischémique associée);

▶ **les inhibiteurs de l'enzyme de conversion** réduisent les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone et augmentent la concentration de bradykinine. Les meilleurs résultats dans l'HTA (efficacité, tolérance) sont obtenus par utilisation de faibles doses d'IEC associés à un régime désodé voire à une faible dose de diurétique;

▶ **les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II** agissent comme les IEC, mais plus en aval par antagonisme direct des récepteurs AT1 de l'angiotensine II localisés au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires, diminuant l'effet vasoconstricteur;

▶ **les antagonistes calciques** réduisent le tonus vasoconstricteur dépendant du calcium des fibres musculaires lisses artériolaires. Ils entraînent souvent des œdèmes des membres inférieurs en cas de mauvaise circulation veineuse (à éviter dans ce cas);

▶ **les alpha-bloquants** : attention au risque d'hypotension orthostatique en début de traitement nécessitant une adaptation très progressive des doses.

Ces classes sont décrites dans ce chapitre et dans le chapitre 12.

En dehors de ces classes, nous avons déjà envisagé les antihypertenseurs centraux sympatholytiques qui sont sédatifs et entraînent des hypotensions orthostatiques.

Peuvent être également utilisés les éléments exposés dans les paragraphes suivants.

L'efficacité du traitement se juge par la prise de la PA ; le Holter tensionnel permet la mesure de la pression artérielle sur 24h et peut donc être utile évitant une surestimation de la PA sur une seule mesure (« effet blouse blanche »).

CERTAINES ASSOCIATIONS SONT INTERDITES :

▶ bêta-bloquants et vérapamil (*Isoprine*);

▶ bêta-bloquants et bépridil (*Cordinum*);

▶ bêta-bloquants et diltiazem (*Tildiem*) + amiodarone (*Cardarone*);

▶ bêta-bloquants et digitaliques;

▶ IEC et diurétiques épargneurs de potassium;

▶ diurétiques hypokaliémisants et médicaments susceptibles d'entraîner une torsade de pointe (quinidiniques et bépridil);

▶ éviter la prise concomitante de plusieurs vasodilatateurs;

▶ éviter la prise d'IEC et d'AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens) en cas d'insuffisance rénale même modérée.

Effets secondaires et contre indications des grandes classes d'antihypertenseurs

Médicaments	Effets secondaires	Contre - indications
Diurétiques thiazidiques Hydrochlorothiazide (<i>Esidrex</i>)	Hypokaliémie : risque faible (5 %) avec les doses actuelles préconisées dans le traitement de l'HTA. Déshydratation. Hyponatrémie et déshydratation extracellulaire Élévation de la glycémie, des lipides plasmatiques et de l'uricémie. Risque d'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique	Grossesse Hypersensibilité aux sulfamides Insuffisance rénale sévère Encéphalopathie hépatique
Bêta-bloquants	Généralement bénins : - asthénie en début de traitement - trouble du sommeil - troubles digestifs - refroidissement des extrémités Possibilité de : - bloc auriculo-ventriculaire - bradycardie sévère - chute tensionnelle - crise d'asthme - insuffisance cardiaque - impuissance dose-dépendante - éruption cutanée type psoriasiforme - cauchemars, sécheresse lacrymale (1 %)	Bradycardie importante Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, 2° et 3° degrés Insuffisance cardiaque congestive décompensée, choc cardiogénique Asthme, BPCO (bronchopathie chronique obstructive) avec composante spastique Phéochromocytome non traité Syndrome de Raynaud Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : risque de trouble du rythme grave, d'infarctus du myocarde et de mort subite, idem dans l'HTA.
IEC et ARA II	Habituellement transitoire et modérés : - étourdissement et céphalées - troubles digestifs Parfois avec les IEC : - toux - hypotension orthostatique Très rare : - insuffisance rénale réversible - modification de la kaliémie	Association aux diurétiques épargnant le potassium Diminution des doses en cas d'insuffisance rénale et hémodialyse avec membrane avec haute perméabilité (risque de réaction anaphylactoïde) Chez l'athéromateux : attention au risque de sténose rénale bilatérale des artères rénales Sténose sur rein unique Rétrécissement aortique serré Allergie Grossesse, allaitement Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire primitive et cholestase (en particulier avec l'ARA II, Tareg)

Médicaments	Effets secondaires	Contre-indications
Inhibiteurs calciques	Plutôt en début de traitement et réversible à l'arrêt de celui-ci : - céphalées - bouffées vasomotrices - œdèmes des membres inférieurs Plus rarement : - HTA orthostatique - allergie	Rétrécissement aortique serré Allaitement Grossesse
Alpha-2 stimulants	Effets centraux : - asthénie, troubles sexuels - rétention hydrosodée - troubles digestifs	

Stratification du risque cardiovasculaire : l'estimation qualitative du risque cardiovasculaire absolu se fait en fonction d'un ensemble de données recueillies, c'est-à-dire faible, moyen ou élevé. Chacune de ces classes correspond à une probabilité d'accident cardiovasculaire majeur à 10 ans estimée respectivement à moins de 15 %, entre 15 et 20 % et plus de 20 %

	PAS 140-159 Ou PAD 90-99	PAS 160-179 ou PAD 100-109	PAS > 180 ou PAD > 110
Pas d'autre FDR	faible	moyen	élevé
1 ou 2 FDR associés	moyen	moyen	élevé
> 2 FDR ou atteinte des organes cibles (cœur-rein) ou diabète	élevé	élevé	élevé
Maladie cardiovasculaire ou rénale	élevé	élevé	élevé

FDR = facteurs de risques cardiovasculaires :

- ▀ niveau de PAS et PAD;
- ▀ homme > 50 ans et femme > 60 ans;
- ▀ tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans;
- ▀ dyslipidémie : LDL cholestérol > 1,60 g/L;
- ▀ HDL cholestérol < 0,40 g/l;
- ▀ antécédent de maladies cardiovasculaires précoces : infarctus du myocarde ou mort subite (< 50 ans chez l'homme et < 65 chez la femme), accident vasculaire cérébral < 45 ans (homme-femme);
- ▀ diabète traité ou non.

LES ORGANES CIBLES sont le rein et le cœur (hypertrophie ventriculaire gauche) et le rein (micro-albuminurie).

LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES sont :

- ▀ les accidents ischémiques transitoires;
- ▀ l'insuffisance coronarienne;

▀ l'insuffisance rénale (importance du calcul de la clairance de la créatinine (< 60 ml/min) ou protéinurie > 500 mg/24h).

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Ces médicaments (ARA II ou sartans) (losartan [Cozaar], valsartan [Tareg, Nisis], irbésartan [Aprovel], candésartan [Atacand, Kenzen], éprosartan [Tévéten], telmisartan [Micardis, Prior]) agissent en bloquant sélectivement les récepteurs de l'angiotensine II et de ce fait inhibent les effets vasoconstricteurs et natriurétiques de l'angiotensine II. Ils reproduisent ainsi une des propriétés pharmacodynamiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ils agissent donc comme les IEC, mais plus en aval.

Leurs effets sont comparables à ceux des IEC, mais ils n'entraînent pas de toux (qui serait une consé-

quence de l'élévation de la bradykinine provoquée par les IEC).

ILS ONT COMME INDICATION

► « hypertension artérielle essentielle » pour le traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie (ibésartan, losartan);

► traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche en cas d'échec ou d'intolérance aux IEC chez les patients restant symptomatique sous IEC ainsi que dans le post-infarctus récent.

Du fait de leur mode d'action (pas de potentialisation de la bradykinine), chez un patient qui tousse sous IEC, la substitution par un ARA II permet de faire disparaître la toux en quelques jours tout en conservant une réponse hypotensive semblable.

La réponse hypotensive est indépendante de l'âge et du sexe, mais chez les patients hypertendus noirs, la réponse est inférieure à celle des patients blancs.

La prescription dans l'HTA est possible en première intention, en monothérapie et en association avec d'autres antihypertenseurs et en particulier les antagonistes calciques et les diurétiques.

Le candésartan cilexetil (Kenzen) est indiqué en cas d'HTA essentielle et aussi en cas d'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche < 40 %) en cas d'intolérance aux IEC ou en association aux IEC si le patient reste symptomatique sous IEC.

L'instauration du traitement ne nécessite pas d'hospitalisation mais une surveillance de la PA debout, couchée (en particulier chez le sujet âgé) ainsi que biologique (ionogramme, urée, créati-

nine) est indispensable. Également indiqué avant et après chaque changement de posologie. Il peut être associé aux autres médicaments de l'insuffisance cardiaque (IEC, bêta-bloquant, diurétique, digitalique ou une association de ces produits, en revanche l'association avec un diurétique hyperkaliémiant (spiroinolactone) est fortement déconseillé en raison du risque majoré d'hyperkaliémie.

Le valsartan (Tareg) est à présent également indiqué dans le post récent (entre 12 h et 10 jours) chez des patients cliniquement stables ne tolérant pas les IEC présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique. (Il n'est pas indiqué en cas d'insuffisance cardiaque).

Certains ARA II sont associés à un diurétique thiazidique pour renforcer leur effet antihypertenseur (combinaison à dose fixée) : pour chaque ARA II l'efficacité hypotensive du médicament combiné à l'hydrochlorothiazide est plus importante que pour l'ARA II utilisé en monothérapie.

Le Nisico (valsartan- hydrochlorothiazide) est indiqué en cas d'hypertension artérielle essentielle lorsqu'une monothérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou avec l'hydrochlorothiazide est insuffisante. Également indiqué dans le post-infarctus du myocarde récent (entre 12h et 10 jours, en cas d'intolérance aux IEC chez des patients stable cliniquement présentant une dysfonction ventriculaire gauche systolique.

Le risque potentiellement mortel d'hyperkaliémie est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants.

Combinaisons à dose fixe

DCI	Monothérapie (mg)	Association en mg avec HCTZ 12,5 mg	Association en mg avec HCTZ 25 mg
1) irbésartan	Aprovel 75, 150, 300	Coaprovel 150,300	
2) losarta	Cozaar 50, 100	Hyzaar	Fortzaar
3) olméstartan	Altéis 10, 20, 40 Olmétec 10, 20, 40	Altéis Duo 20/12,5 CoOlmétec 20/12,5	Altéis Duo 20/25 CoOlmétec 20/25
4) telmisartan	Micardis 40, 80 Pritor 40, 80	Micardis-Plus 40/80 Pritor-Plus 40, 80	
5) valsartan	Tareg 80, 160 Nisico 80, 160	Cotareg 80, 160 Nisico 80, 160	Cotareg 160/25 Nisico 160/25

PRÉVENTION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX

Le traitement est débuté à petite dose sous surveillance de la pression artérielle et de la créatinine (possibilité d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée préalable).

En cas de surdosage, hypotension avec tachycardie puis bradycardie imposant l'arrêt du traitement ainsi qu'un remplissage vasculaire.

Une surveillance de la kaliémie et de la créatininémie notamment chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal est à chaque fois indispensable.

CONTRE-INDICATIONS DES ARA II

Elles sont :

- grossesse;
- allergie, ATCD d'angio-œdème ou de choc anaphylactique;
- sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein unique;
- insuffisance hépatique et rénale.

Dihydralazine

Utilisé en association à un bêta-bloquant (*Traspressol*), ce vasodilatateur artériel est difficile à utiliser en raison de ses effets indésirables et des contre-indications qui en découlent.

La chute de pression artérielle est plus marquée au niveau de la pression diastolique et entraîne par action réflexe une augmentation du tonus sympathique. Ainsi, il n'y a pas, avec cette molécule, d'hypotension orthostatique mais des tachycardies et une augmentation du débit cardiaque. En cas d'insuffisance coronaire préexistante, l'augmentation du travail cardiaque qui découle de la stimulation sympathique ne sera pas suivie d'un apport coronarien suffisant en oxygène et on décrit des crises angineuses et des aggravations possibles de l'ischémie myocardique.

L'angor non contrôlé et les insuffisances cardiaques sont des contre-indications absolues à son utilisation.

Antiarythmiques

Ce sont des traitements préventifs ou curatifs des troubles du rythme ventriculaire et supra-ventriculaire. Ces médicaments sont dangereux, souvent mal tolérés et difficiles à manipuler.

Ils sont classiquement répartis en quatre classes sur des données d'électrophysiologie cellulaire.

Antiarythmiques de classe I

Ce sont les médicaments qui diminuent la vitesse d'entrée du sodium au cours de la 1^{re} phase (de repolarisation initiale) du potentiel d'action. Selon leur action sur l'espace QT, on les divise en trois sous-classes.

▲ Antiarythmiques de classe IA

Il s'agit des dérivés de la quinidine (*Longacor*) et du disopyramide (*Rythmodan*).

Ils augmentent le QT et font courir un risque de torsade de pointe, ce d'autant plus que le sujet est en hypokaliémie.

Ils provoquent également des troubles digestifs et pour le disopyramide des effets parasympatholytiques, notamment urinaires.

Cette dernière molécule est contre-indiquée en cas d'adénome de la prostate ou de glaucome.

▲ Antiarythmiques de classe IB

Ils diminuent la durée du potentiel d'action, mais ont peu d'action sur le QT. La lidocaïne (*Xylocard*) et la mexilétine (*Mexil*) sont utilisées à la phase aiguë de l'infarctus pour traiter les arythmies ventriculaires.

▲ Antiarythmiques de classe IC

Ils augmentent la durée du potentiel d'action, mais ont peu d'action sur le QT : flécaïnide (*Flécaïne*), propafénone (*Rythmol*)...

Les antiarythmiques de la classe I ont comme inconvénient d'être inotropes négatifs et arythmogènes.

Antiarythmiques de classe II

Ce sont les bêta-bloquants. Ils sont intéressants dans les troubles du rythme chez le coronarien.

Antiarythmiques de classe III

Ce sont des médicaments qui allongent de manière homogène le QT et le potentiel d'action : le prototype en est l'amiodarone (Cordarone). On en rapproche un bêta-bloquant particulier, le sotalol (Sotalex). Ils sont actifs dans la prévention des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires.

L'amiodarone entraîne de nombreux effets indésirables (thyroïdiens, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires) et s'accumule facilement dans l'organisme (demi-vie de 20 à 100 jours).

Antiarythmiques de classe IV

Deux antagonistes calciques appartiennent à cette classe : le diltiazem (Tildiem) et le vérapamil (Isoptine) utilisés dans les troubles du rythme supra-ventriculaires.

Tableau 10-1 Les antiarythmiques de classe I

Classe	DCI	Nom de spécialité	Mode d'action
CLASSE I			
Classe IA	quinidine	Longacor-Cardioquine-Quinidurule	Augmentation du QT
	dihydroquinidine	Sérécór	Idem
	disopyramide	Rythmodan	Idem
Classe IB	lidocaline	Xylocard	Diminution de la durée du potentiel d'action
	mexilétine	Mexitil	Idem
Classe IC	flécaïnide	Flécaïne	Augmentation de la durée du potentiel d'action
	propafénone	Rythmol	
CLASSE II			
Bêta-bloquants (sauf sotalol)			Effet bradycardisant ; ralentissement de la conduction
CLASSE III			
	amiodarone	Cordarone	Augmentation du QT, augmentation de la durée du potentiel d'action
	ibutilide	Corbionax	Idem
	sotalol	Sotalex	Idem
CLASSE IV			
Anticalciques	diltiazem	Tildiem	Ralentissement de la conduction
	vérapamil	Isoptine	Idem

POINTS CLÉS

➤ Un traitement diurétique doit être surveillé cliniquement (poids, TA, signes de déshydratation) et biologiquement (kaliémie, natrémie, créatininémie, glycémie, uricémie).

➤ L'index thérapeutique des digitaliques est étroit. En cas d'hypokaliémie (notamment en association aux diurétiques), ils peuvent entraîner des troubles du rythme mortels. Dans les intoxications sévères, les anti-

corps monoclonaux antidigitaliques (fragments Fab) sont efficaces.

Il est nécessaire de bien expliquer à un patient angineux la différence entre le traitement par dérivés nitrés de fond par voie orale (comprimés, patchs transdermiques) et le traitement de la crise (comprimés sublinguaux).

Les IEC et les ARA II tant dans l'HTA que dans l'insuffisance cardiaque sont bien tolérés.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : digoxine (*Digoxine Nativelle*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – les comprimés à 0,25 mg sont à administrer au cours du repas; – selon la prescription du médecin, la dose peut être au départ plus importante (2 voire 4 cp/j); – la dose d'entretien est habituellement de 1 cp/j. Forme injectable : – ampoules de 2 mL à 0,5 mg injectables par voie IV lente; – 1 à 2 amp/j en dose d'attaque puis 1/2 amp/j Cette forme est utilisée dans les insuffisances cardiaques graves (traitement des troubles du rythme cardiaque).	Efficacité Régression des signes d'insuffisance cardiaque. Surveiller : • la fréquence cardiaque; • les œdèmes des membres inférieurs; • le poids; • la respiration. Innocuité, incidents, accidents – Taux thérapeutiques de digoxine : le dosage sanguin est demandé par le médecin (la digoxinémie doit être entre 0,5 et 2,4 nmol/mL). – Signes de surdosage cliniques signalés par les patients : • digestifs : nausées, vomissements, diarrhées; • neurologiques : céphalées, vertiges; • cardiaques : ralentissement de la fréquence cardiaque au-dessous de 50/min. – Surveillance biologique : kaliémie, créatininémie. – Surveillance de l'ECG.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – enseigner au patient l'importance du traitement au long cours : ne pas arrêter le traitement sans en avoir averti le médecin; – apprendre au patient à prendre lui-même ses pulsations; – lui apprendre à reconnaître les signes de surdosage : fréquence cardiaque < 50/min : suspendre la prise de Digoxine et joindre le médecin; – lui signaler l'importance d'un suivi régulier par le cardiologue (ECG) : – lui rappeler d'arrêter la digitaline 3 jours au moins avant un choc électrique; – lui rappeler d'informer tout médecin consulté de la prise de digoxine; – lui dire de se peser régulièrement et de consulter son médecin, s'il observe une prise de poids (apparition d'œdèmes).	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Classe	DCI	Médicaments
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)	captopril bénazépril énalapril lisinopril périndopril ramipril quinapril trandolapril	Lopril, Captéa Cibacène Renitec, Co-Renitec Zestril, Zestoretic Coversyl Triatec Acuitel, Korec Odrik, Gopten
Administration	Surveillance	
PO : tous.	Efficacité du traitement – Normalisation de la TA. – Amélioration de l'insuffisance cardiaque. Tolérance – effets indésirables – Clinique : hypotension artérielle orthostatique, toux sèche, troubles digestifs, crampes, éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke. – Biologique : hyperkaliémie, insuffisance rénale (élévation de la créatininémie).	
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale. Attention aux associations (AINS, diurétiques). – Puls, TA 3 fois/24 h en début de traitement (risque d'hypotension brutale) : le lever doit être progressif. – État d'hydratation. – Signes d'allergie. – Tolérance clinique.		
Éducation – Conseils au patient		
Les IEC sont des médicaments très efficaces dans le traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque. Ils favorisent le remodelage cardiaque dans le post-infarctus du myocarde. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement. Leur posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient. – Leur arrêt ne peut être donné que sur avis médical de même que toute nouvelle association. – Ils sont le traitement privilégié de l'HTA du diabétique ou du sujet âgé. – Les accidents allergiques cutanés sont rares. – Prévenir le patient qu'une toux sèche et répétée peut être due au médicament. – Avec le captopril, une diminution de la sensation du goût peut se produire.		

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
furosémide (Lasilix)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 20, 40, 60 et 500 mg; – prendre les cp de préférence le matin (confort du patient). Forme IV : – ampoule à 20 et 250 mg; – à administrer en IVD; – forme utilisée dans l'urgence (syndrome œdémateux mal toléré).	Efficacité – Normalisation de la TA. – Régression du syndrome œdémateux. – Surveiller : • la TA; • la fréquence cardiaque (FC); • la respiration; • les œdèmes (au visage le matin, aux jambes le soir); • le poids. Tolérance – Clinique : signes de déshydratation : • cardiologiques : hypotension artérielle, tachycardie; • cutanées : langue rôtie, pli cutané; • neurologiques : agitation; • signes généraux : hyperthermie, perte de poids. – Biologique : • kaliémie, natrémie (risques d'hypokaliémie et d'hyponatrémie); • urée, créatinine.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – sensibiliser les personnes âgées et leur entourage au risque de déshydratation (bien boire l'été); – informer que le Lasilix est un sulfamide : il est donc contre-indiqué en cas d'allergie connue aux sulfamides; – éduquer le patient au sujet de l'autosurveillance (œdèmes, poids, régime, rythme respiratoire ...); – mettre en place avec le patient un régime sans sel et éventuellement une supplémentation potassique.	

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
nicardipine (Loxen)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 20 mg; – gélules LP 50 mg. Forme injectable : – ampoule de 10 mg/10 mL; – intérêt dans les crises hypertensives sévères.	Efficacité Contrôle de la TA. Tolérance – Clinique (effets secondaires essentiellement cardio-vasculaires) : • céphalées; • rougeur de la face; • œdèmes des membres inférieurs et de la face; • aggravation d'un angor; • tachycardie. – Surveiller : • la fréquence cardiaque; • la TA; • l'ECG (apparition de douleurs thoraciques).
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – insister sur la nécessité d'une surveillance et d'un traitement réguliers; – demander au patient angoreux de ne pas arrêter brutalement le traitement car il existe un risque d'aggravation de l'angor (donc d'infarctus du myocarde); – apprendre au patient à surveiller ses membres inférieurs et à dépister les œdèmes.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
inhibiteurs calciques

Classe	DCI	Médicaments
INHIBITEURS CALCQUES	diltiazem bépridil vérapamil nifédipine nicardipine nitrendipine amlodipine félodipine isradipine	Tildiem Unicordium Isoptine Adalate Loxen Baypress, Nidrel Amlor Flodil Icaz
Administration		Surveillance
PO : tous. Toutes les heures dans les formes sévères d'HTA. Dans les autres cas, de 1 à 3 par jour. IV : SE ou IVD. Loxen dans les formes sévères.		Efficacité du traitement – Normalisation de la TA. – Disparition de l'angine de poitrine. Tolérance – effets indésirables – Clinique : bouffées vasomotrices, céphalées (début du traitement), œdèmes des chevilles, de la face (dose-dépendants). Rarement : tachycardie, éruptions cutanées, vertiges. – Biologique : cytolysé hépatique (Amlor, Adalate). Exceptionnelle et réversible.
Pratique IDE		
– Vérifier la prescription médicale. – Puls, TA, 2 à 3 fois/24 h (toutes les heures si HTA sévère en réanimation). – Douleur thoracique. Attention ! Possibles douleurs si fortes doses chez le coronarien. – Tolérance clinique.		
Éducation – Conseils au patient		
Les inhibiteurs calciques dilatent les artères périphériques et du cœur et sont donc un traitement de l'HTA et de l'angine de poitrine. Ils ne ralentissent pas, pour la plupart, le rythme cardiaque. – Ils doivent être pris régulièrement en suivant la prescription. Ne pas associer d'autres médicaments sans un avis médical. – Un surdosage peut entraîner une hypotension notamment chez la personne âgée. Une réduction des doses s'impose alors. Attention ! Le diltiazem (Tildiem), le bépridil (Unicordium) et le vérapamil (Isoptine) ont aussi un effet anti-arythmique et sont donc utilisés dans le traitement de certains troubles du rythme cardiaque. Ils peuvent aussi induire des troubles de la conduction cardiaque. Ils nécessitent donc une surveillance par ECG.		

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

Dérivés nitrés d'action immédiate par voie perlinguale (*Trinitrine Simple*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp sublingual à 0,15 mg à croquer et à garder dans la bouche le plus longtemps possible en évitant d'avaler la salive, à répéter 1 à 3 fois en cas de crise ; – débiter à la plus faible posologie pour éviter des céphalées et à prendre en position assise ; – indiqué dans le traitement curatif et préventif à court terme de la crise d'angine de poitrine et dans le traitement adjuvant de l'OAP. Spray : – <i>Natispray</i> : 0,15 mg et 0,30 mg en 1 à 2 pulvérisations sous la langue en cas de crise, à répéter 1 à 2 fois si besoin ; – pulvérisation en position assise pour éviter une hypotension orthostatique surtout chez la personne âgée ; – Isosorbide dinitrate (<i>Isocard</i>) : l'action de l'<i>Isocard</i> est plus lente (3 à 15 min pendant une heure). – Posologie de 40 à 60 mg / j en 1 à 2 prises. – Indiqué dans le traitement de fond de l'angor stable (surtout si IC congestive).	Efficacité – Régression des signes d'angor : action en 1 à 2 minutes pour la <i>Trinitrine</i> sublinguale pendant 30 min. – Fréquence des crises angineuses, intensité de l'effort déclenchant, consommation de la <i>Trinitrine</i>. – En cas de cyanose inexpliquée faire doser la méthémoglobinémie. Tolérance et surveillance – Clinique : céphalées, bouffées vasomotrices, hypotension, troubles digestifs. – Prise de tension artérielle avant administration, fréquence cardiaque, signes d'insuffisance cardiaque, espace PR à l'ECG.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Dérivés nitrés d'action prolongée par voie transdermique : trinitrine (*Cordipatche, Diafusor, Discotrine, Epinitil, Nitriderm TTS, Trinipatch*)

Administration	Surveillance
Dispositif transdermique : – dispositif transdermique 5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h à raison d'un système par jour à débiter par 5 mg/j ; – site d'application doit être régulièrement changé pour éviter une irritation cutanée ; – sont contre-indiqués en cas de défaillance aiguë du système cardio-circulatoire : choc collapsus.	Efficacité – Régression des signes d'angor ; – Fréquence des crises angineuses, intensité de l'effort déclenchant, consommation de la <i>Trinitrine</i>. Tolérance et surveillance – Clinique : céphalées, bouffées vasomotrices, hypotension, troubles digestifs. – Prise de tension artérielle avant administration, fréquence cardiaque, signes d'insuffisance cardiaque, espace PR à l'ECG. – Les dispositifs transdermiques doivent être enlevés avant de réaliser un choc électrique externe.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Dérivés nitrés d'action prolongée par voie percutanée : trinitrine percutanée en dispositif transdermique adhésif dosé à 5 mg, 10 mg, 15 mg (*Nitriderm TTS, Discotrine, Diafusor, Cordipatch, Trinipatch*)
Antiangineux divers : trimétazidine (*Vastarel*)

Administration	Surveillance
– Cp à 35 mg à libération modifiée à prendre matin et soir au moment des repas. – La concentration maximum s'observe en moyenne 5 h après la prise du comprimé. – Sur 24 h, la concentration plasmatique se maintient à des concentrations supérieures à 75 % de la concentration maxi 11 h.	– Rares troubles gastro-intestinaux. – Bénéfice réévalué après 3 mois de traitement.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Dérivés nitrés d'action prolongée par voie orale : isosorbide dinitrate (*Risordan*, *Langoran*) et isosorbide mononitrate (*Monicor LP*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – <i>Risordan</i> : comprimés à 20 mg x 3 à 6 /j à avaler sans croquer ni sucer ; – <i>Langoran LP</i> : gélules à 20 mg, 40 mg à la posologie de 20 à 40 mg x 2 à 3/j en 1 prise, 80 mg x 1/j ; – <i>Monicor LP</i> : gélules à 20 mg, 40 mg, 60 mg – Posologie de 40 à 60 mg/j en 1 à 2 prises. – Indiqué dans le traitement de fond de l'angor stable (surtout si IC congestive). Forme percutanée en dispositif transdermique : <i>Nitroderm TTS</i>, <i>Discotrine</i>, <i>Diapfusor</i>, <i>Cordipatch</i>, <i>Epinitil</i> : 1 patch à coller sur la paroi latérale du thorax de 8 h à 20 h afin de couvrir la journée ou de 20 h à 8 h pour couvrir la nuit. Système à 5, 10, 15 mg.	Efficacité – Régression des signes d'angor. – Fréquence des crises angineuses, intensité de l'effort déclenchant, consommation de <i>Trinitrine</i>. Tolérance et surveillance – Clinique : céphalées en début de traitement puis disparaissent progressivement, bouffées vasomotrices, hypotension surtout chez le sujet âgé, nausées, troubles digestifs. – Possibilité d'épuisement thérapeutique. – Prise de tension artérielle avant administration, fréquence cardiaque, signes d'insuffisance cardiaque, espace PR à l'ECG. – Réactions cutanées allergiques très rares. – En cas d'administration continue, il est recommandé de retirer le système pendant 12 h si un traitement antiangineux est associé.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Molécules apparentées aux dérivés nitrés : sydnonimes : Molsidomine (*Corvasal*)

Administration	Surveillance
– Indiqué en cas d'angor stable : 1 cp à 2 mg x 3/j pendant les repas – En cas d'angor sévère, spontané ou sévère rebelle : 1 cp à 4 mg x 3/j. – Propriétés voisines de celles des dérivés nitrés d'action prolongée, dénué d'effet dépresseur sur la contractilité, la conduction et la fréquence cardiaque, et dénué d'accoutumance.	– Débuter à dose faible. – Risque de céphalées et de baisse tensionnelle en début de traitement.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Activateurs des canaux potassiques : Nicorandil (*Adancor*, *Ikorel*)

Administration	Surveillance
5 mg x 2/j pendant 1 semaine puis 10 à 20 mg x 2/j.	Céphalées fréquentes mais transitoires.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Antiangineux divers

Dipyridamole (*Persantine*) 2 à 4 mg/kg/j en 2-3 prises, à dose progressive 300 mg/j en 3 prises.
 Trimétazidine (*Vastarel*) 1 cp x 2 à 3/j ou 20 à 30 gouttes x 2/j aux repas, pas d'effets indésirables connus.

Conseils et éducation du patient

Expliquer au patient les contraintes liées au traitement :

- 1) pas de prise d'alcool pendant la durée du traitement ;
- 2) administration en position assise afin d'éviter l'hypotension orthostatique ;
- 3) conservation des médicaments dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière et de la chaleur ;
- 4) prise de la forme sublinguale avant une activité déclenchante (rapports sexuels) ;

- 5) application du patch en zone non pileuse, propre et sèche, retirer la nuit (=fenêtre thérapeutique) ;
- 6) prudence chez les chauffeurs de poids lourds, conducteurs de machine, de moto en raison du risque de vertiges et d'hypotension orthostatique ;
- 7) toujours signaler les effets secondaires.

Éduquer le patient afin qu'il connaisse sa maladie, ses causes, son traitement, qu'il comprenne l'intérêt de la correction des facteurs de risque, les symptômes d'alerte témoignant d'une évolution.

Connaissance des numéros d'urgence.

Il peut être utile de lui proposer de l'inclure dans des groupes de patients (club « Coeur et Santé » de la fédération de cardiologie).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

Carvédilol (Krédex)

Administration	Surveillance
- Cp à 6,25 mg, 12,5 mg et à 25 mg. - Dose test débutée (pour l'IC) à 3,125 mg puis augmentée progressivement à 6,25 mg, puis doublée avec des intervalles d'au moins 15 jours pour atteindre au moins 50 mg en deux prises. - Débuté à distance de poussée. - Indiqué en cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique de la classe NYHA II, III, IV en association avec le traitement conventionnel (diurétique, IEC + digitaliques) instauré en milieu hospitalier sous surveillance ECG à la 4^e heure.	Effets secondaires : - chez les diabétiques, les bêta-bloquants peuvent masquer les signes d'hypoglycémie et en augmenter la sévérité (prévenir le malade et renforcer la surveillance glycémique) ; - hypotension, insuffisance cardiaque, choc, troubles conductifs ; - altération de la fonction rénale ; - thrombopénie ; - bronchospasme ; - risque de déclenchement de crises d'angor en cas d'angor de Prinzmetal.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Bisoprolol (Détensiel, Cardensiel, Soprol)

Administration	Surveillance
- Possibilité de cp à 1,25 mg, 2,25 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, et 10 mg selon les médicaments permettant d'initier le traitement (pour l'IC) à dose minimum de 1,25 mg et d'augmenter progressivement tous les 8 à 15 jours jusqu'à une dose cible de 10 mg/j. - Indiqué en cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique de la classe NYHA II, III, IV en association avec le traitement conventionnel (diurétique, IEC + digitaliques) instauré en milieu hospitalier sous surveillance ECG à la 4^e heure. - Aussi en cas d'HTA, de prophylaxie des crises d'angor d'effort, d'angor instable, d'IDM à la phase aiguë et au long cours, pour le traitement de fond des migraines.	Effets secondaires : - bradycardie modérée, refroidissement des extrémités, troubles digestifs, dysérection dose-dépendante ; - rarement : chute tensionnelle, bradycardie sévère, aggravation d'un bloc auriculoventriculaire existant, insuffisance cardiaque, masquage des symptômes d'hypoglycémie (prévenir le malade et renforcer la surveillance glycémique).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

tartrate de métoprolol (*Lopressor, Seloken*)

Administration	Surveillance
- Cp à 23 mg, 75 mg, 95 mg, 190 mg pour le <i>Seloken</i> et 200 mg et 100 mg pour le <i>Lopressor</i>. - <i>Seloken</i> : débiter (pour l'IC) à 25 mg pour atteindre 200 mg/j.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Losartan (*Cozaar*)

Administration	Surveillance
- Cp à 50 mg et à 100 mg à la posologie de 1 cp/j.	- hypotension orthostatique dépendante de la dose ; - détérioration de la fonction rénale (surtout en cas de déplétion hydrosodée préalable, diarrhée, vomissement, canicule) donc surveillance de la créatinine et de la kaliémie renforcée chez le sujet âgé et les insuffisants rénaux ; - réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Valsartan (*Tareg*)

Administration	Surveillance
- Cp à 40 mg, 80 mg, 160 mg à la posologie de 80 mg/j, parfois 40 mg/j suffit.	- hypotension orthostatique dépendante de la dose ; - détérioration de la fonction rénale (surtout en cas de déplétion hydrosodée préalable, diarrhée, vomissement, canicule) donc surveillance de la créatinine et de la kaliémie renforcée chez le sujet âgé et les insuffisants rénaux ; - réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

Irbésartan (*Aprovel*)

Administration	Surveillance
- Cp à 75 mg, 150 mg et 300 mg à la posologie de 150 mg/j en 1 prise.	- hypotension orthostatique dépendante de la dose ; - détérioration de la fonction rénale (surtout en cas de déplétion hydrosodée préalable, diarrhée, vomissement, canicule) donc surveillance de la créatinine et de la kaliémie renforcée chez le sujet âgé et les insuffisants rénaux ; - réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

Hidden page

Médicaments de l'asthme

Les manifestations de l'asthme découlent de l'inflammation bronchique chronique, de l'obstruction réversible des voies aériennes et de l'hyperréactivité bronchique à divers stimuli.

L'asthme met en jeu plusieurs types de cellules inflammatoires, en particulier les globules blancs éosinophiles. L'asthme se manifeste par des épisodes de bronchoconstriction spontanément réversibles ou nécessitant un traitement bronchodilatateur, c'est pourquoi on utilise des médicaments anti-inflammatoires (corticoïdes principalement), bronchodilatateurs (bêta-stimulants, anticholinergiques) et des bases xanthiques.

La voie d'administration préférentielle de ces médicaments est la voie inhalée (efficacité et innocuité), ayant un effet rapide pour les médicaments utilisés dans le traitement de la crise et permettant de limiter les effets secondaires (passage systémique alors réduit). L'inhalation des médicaments nécessite une parfaite éducation du patient. L'asthme est en principe une maladie bénigne, mais il peut être grave et occasionner la mort (2 000 cas par an en France). De plus, l'aggravation progressive de l'obstruction bronchique de base peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique.

Tout patient asthmatique doit avoir un débit mètre de pointe (*Peak-flow meter*) pour surveiller la réponse au traitement.

L'état de mal asthmatique (asthme aigu grave) est une urgence vitale imposant une prise en charge hospitalière et l'utilisation de médicaments par voie parentérale associés à l'oxygène.

Bronchodilatateurs bêta-2-mimétiques (voir Fiche, page 123)

Le traitement de la crise aiguë est dominé par les agonistes bêta-2 à courte durée d'action (efficaces et rapides). Le traitement au long cours ou la prévention des crises nocturnes repose sur des molé-

cules à longue durée d'action. Dans les deux cas, le médicament stimule les récepteurs bêta-2 de la paroi bronchique et relâche la musculature des bronches. L'action attendue est la même que le médicament soit administré par voie locale ou générale. Les effets secondaires des agonistes bêta-adrénergiques sont répertoriés dans le chapitre 12 (voir page 131). De nombreuses spécialités sont commercialisées. Certaines d'action brève (*Bricanyl*, *Maxair*, *Ventoline*... — voir Fiche, page 122) sont réservées au traitement de la crise, d'autres d'action prolongée sont utilisées comme traitement de phase chronique (*Foradil*, *Serevent*, *Oxéol*). La prescription des agonistes bêta-2 au long cours dans l'asthme est habituellement associée à des corticoïdes inhalés pour traiter la composante inflammatoire de la maladie et prévenir la tolérance liée à la désensibilisation des récepteurs bêta.

L'éducation des patients (mode d'emploi correct de l'inhaler) est capitale.

Glucocorticoïdes

LE MÉCANISME DÉTAILLÉ DE L'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES est repris page 189. Ils agissent sur les différents types cellulaires impliqués dans l'inflammation bronchique : diminution du nombre de mastocytes et de lymphocytes T sous-muqueux, diminution de la synthèse de cytokines, inhibition de la migration des polynucléaires éosinophiles, activité anti-cédémateuse, restauration de l'effet bêta-2-mimétique (sensibilisation des récepteurs bêta). Ils permettent une amélioration symptomatique mais aussi une diminution de l'hyperréactivité bronchique.

Définition. La sensibilisation d'un récepteur permet qu'un effet pharmacologique identique à l'effet initial soit obtenu pour une dose de médicament inférieure à celle administrée auparavant.

LES FORMES LOCALES INHALÉES sont nombreuses (Bécotide, Prolair, Pulmicort, Flixotide).

Elles sont indiquées dans le traitement de fond de l'asthme persistant. Au long cours, c'est un traitement préventif de l'asthme permettant de diminuer la fréquence et l'intensité des symptômes. L'effet est atteint au bout de quelques jours de traitement d'où l'intérêt de la régularité dans les prises pour obtenir le traitement de l'inflammation bronchique.

Elles sont aussi indiquées dans le traitement des bronchites asthmatiformes chez l'enfant. Le budésonide (solution pour nébulisation) est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère de l'enfant et plus particulièrement du nourrisson.

PAR VOIE GÉNÉRALE : de courtes cures *per os* sont recommandées en cas d'exacerbation passagère des symptômes, ce qui diminue le risque d'asthme aigu grave et le nombre d'hospitalisations. La corticothérapie prolongée doit être évitée.

LES EFFETS INDÉSIRABLES des formes inhalées sont minimes : candidoses buccales, dysphonie. Par voie générale, les effets indésirables sont nombreux et dépendants de la durée du traitement et de la dose délivrée (voir page 187). Il est important de conseiller au malade de **se rincer la bouche après administration** pour limiter les effets latéraux.

Théophylline

C'est une base xanthique, utilisée abondamment autrefois et un peu abandonnée ces dernières années du fait de son faible effet bronchodilatateur aux doses usuelles et de ses nombreux effets indésirables.

Les formes orales à libération prolongée ne sont plus recommandées en première intention pour le traitement de la crise d'asthme.

SES EFFETS SECONDAIRES sont dose-dépendants :

- tachycardie, troubles du rythme ;
- tremblements, nervosité, insomnie ;
- nausées, vomissements, diarrhée ;
- crises comitiales chez l'enfant.

On peut doser la théophyllinémie en cas de suspicion de surdosage (concentrations thérapeutiques 8-20 µg/mL).

- Théophyllinémie efficace = 10-15 mg.

- Théophyllinémie toxique = 20 mg.

DE NOMBREUSES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES modifient la théophyllinémie et peuvent entraîner des effets toxiques :

- augmentation par la cimétidine, l'érythromycine, la viloxazine, l'allopurinol, les quinolones... ;
- diminution de la théophyllinémie par les inducteurs enzymatiques.

LES FORMES À LIBÉRATION PROLONGÉE sont plus maniables (*Théolair*, *Théostat*, *Dilatane Lp*) et indiquées dans l'asthme modéré à sévère en association avec le traitement préventif anti-inflammatoire, en particulier au cas de symptômes nocturnes.

LES FORMES INJECTABLES sont utilisées en 2^e intention dans l'asthme aigu grave. L'injection doit être lente et justifie la mise en place d'une perfusion.

Anticholinergiques

Ce sont des médicaments de seconde intention (moins efficaces que les bêta 2-stimulants) mais pouvant alors constituer une alternative si ces derniers sont mal tolérés (tremblement, tachycardie).

En bloquant les récepteurs muscariniques, ils limitent la bronchoconstriction liée à la stimulation parasympathique physiologique et sont, de ce fait, « antibronchoconstricteurs ». Leurs effets sont modestes et leur mauvaise tolérance par voie générale (voir page 137) fait qu'ils sont uniquement utilisés sous forme locale (*Tersigat*, *Atrovent*). Par voie locale, le seul effet indésirable observé est une sécheresse buccale.

Il existe des formes pharmaceutiques associant salbutamol et ipratropium (*Combivent*, *Bronchodual*).

Cromones

Leur mécanisme d'action est mal connu et ils sont proposés comme traitement anti-inflammatoire dans l'asthme modéré. Ils n'ont pas d'effet bronchodilatateur et ne sont pas des médicaments de la crise d'asthme.

Le cromoglycate de sodium (*Lomudal*) et le nedocromil (*Tilade*) exercent des propriétés antiallergiques.

Antileucotriènes

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes exercent à la fois un effet anti-inflammatoire (diminution du taux d'éosinophiles circulants) et antibronchoconstricteur. Ils représentent un traitement additif de l'asthme sous forme d'un traitement oral (montélukast, *Singulair*) et sont utilisés à titre préventif dans l'asthme induit par l'effort.

Conseils au patient

De nombreux conseils sont à délivrer à un patient asthmatique :

- apprendre à se servir d'un turboinhaler (manœuvre d'inspiration forcée) difficile à obtenir chez le jeune enfant ;
- se moucher avant la prise ;
- penser à agiter le flacon avant l'emploi ;
- tenir correctement le flacon (cartouche vers le haut, embout en bas) ;
- respecter les doses (risque de dépendance, d'augmentation de la fréquence des crises) ;
- ne pas fumer ;
- apprendre les bonnes positions respiratoires (participation active à la kinésithérapie)...

Éducation du patient

Vérifier la bonne utilisation du débitmètre de pointe (DEP : mesure le débit expiratoire maximal lors d'une expiration forcée comportant des valeurs théoriques en fonction de l'âge). La mesure s'effectue en position debout, en s'assurant que la main ne bloque pas le curseur mesureur indiquant les valeurs. Le patient prend une inspiration profonde maximum puis place l'embout dans la bouche et expire le plus fort, le plus longtemps et le plus rapidement possible. Il faut répéter l'opération 3 fois de suite et prendre la meilleure valeur retenue.

Il permet la surveillance de l'efficacité du traitement ; en cas de crise le DEP est réalisé avant et après chaque aérosol.

En cas de corticoïdes inhalés, il est nécessaire de rincer la bouche après chaque prise afin d'éviter l'apparition de candidose buccale.

Il est indispensable de limiter l'exposition aux allergènes en cas d'allergie connue, l'arrêt du tabac est impératif.

Des facteurs de décompensation classique de l'asthme doivent être recherchés et traités tels que la présence d'un reflux gastro-œsophagien ou d'une sinusite chronique.

Une vaccination antigrippale annuelle est recommandée.

Antitussifs et fluidifiants bronchiques

La toux est un phénomène réflexe qui dégage les voies respiratoires. Quand elle est productive, elle ne doit pas être supprimée à tout prix car elle est alors utile à la guérison.

Antitussifs centraux opiacés

Les effets indésirables des dérivés opiacés sont décrits dans le chapitre 14 (voir page 169). Les deux risques principaux dans le traitement de la toux sont la dépendance et la dépression respiratoire en cas de surdosage. Des troubles digestifs mineurs sont souvent observés (constipation, nausées, vomissements).

Les antitussifs contiennent des opioïdes faibles : codéine (*Pulmoserum*), codéthyline (*Tussipax*),

noscapine (*Tussisédal*), dextrométhorphan (*Actifed*, *Drill*, *Nodex*).

Dépresseurs du centre de la toux non opiacés

Ce sont soit des antihistaminiques H1 (*Théralène*, *Toplexil*), soit des dérivés déprimant le centre de la toux par un autre mécanisme : clobutinol (*Silomar*).

Expectorants-fluidifiants

Ils sont mucolytiques (c'est-à-dire qu'ils diminuent la viscosité du mucus) : N-acétylcystéine

[Mucomyst, Flumacil, Exomac]; carbocystéine [Rhinathiol].

Associés à des bronchodilatateurs, ils facilitent l'évacuation des sécrétions bronchiques (mucoviscidose).

Leur efficacité n'est pas prouvée par des essais cliniques de bonne méthodologie. Ils agissent en complément des manœuvres classiques de drainage postural, de l'apprentissage de l'expectoration et de l'hydratation.

POINTS CLÉS

1. ► L'éducation du patient asthmatique est capitale. Il doit apprendre à utiliser les inhalers, comprendre la nécessité d'une autosurveillance régulière (mesure du DEP), connaître les signes de l'asthme aigu grave et consulter régulièrement.

2. ► Les effets indésirables des traitements inhalés de l'asthme sont minimes, les effets liés aux glucocorticoïdes (candidoses, dysphonie) sont facilement évitables par le rinçage de la bouche après inhalation.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : salbutamol (Ventoline)

Administration	Surveillance
Forme orale : – Solution pour inhalation : • Ventoline spray 100 µg (bouffée à 100 µg); • Ventodisks 200 µg (dose à 200 µg); – Solution pour nébulisation : • flacon de 10 mL = 50 mg; • diluer 1 mL dans 4 mL de sérum physiologique. Forme SC : ampoule de 1 mL = 0,5 mg. Forme IV : • ampoule de 5 mL = 5 mg; • à perfuser en continu (0,5 à 1 mg/h); • traitement de l'asthme aigu grave; • nécessite une surveillance en réanimation. Mode d'action : bronchodilatation.	Efficacité – Amélioration de la fonction respiratoire. – Surveiller : • la fréquence respiratoire; • la saturation en O₂; • le débit-mètre de pointe type <i>peak-flow</i>; • les signes de lutte respiratoire. Tolérance – Clinique : • cardiologique : tachycardie, palpitations; • digestive : nausées; • neurologique : tremblements des extrémités, irritabilité. – Biologique : • kaliémie; • glycémie.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – apprendre au patient à bien coordonner respiration et inhalation (sinon risque d'inefficacité de la prise, recours si besoin à une chambre d'inhalation); – lui conseiller la prise de Ventoline avant l'effort (1 bouffée); – lui demander de consulter son médecin en cas de recours plus fréquent à la Ventoline (asthme instable); – lui apprendre à utiliser un débit-mètre de pointe; – lui donner une éducation à l'autosurveillance clinique.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION : bêta-2-mimétiques

Classe	DCI	Médicaments
ACTION BRÈVE	terbutaline salbutamol fénotérol pirbutérol	Bricanyl Ventoline, Spréor Berotec Maxair
ACTION LONGUE	formotérol salmétérol bambutérol terbutaline	Foradil Serevent Oxéol Bricanyl LP
Administration		Surveillance
– Action brève : spray, IV, SC, inhalation - IV : asthme aigu grave; - SC : relais du spray si inefficace en cas de crise. – Action longue : PO, spray.		Efficacité du traitement – Traitement de crise : DEP ↑, FR ↓, pouls ↓, saturation O₂ ↑. – Traitement de fond : ↓ nombre de crises (à disparition), DEP normalisé. Tolérance – effets indésirables – Clinique : tremblements, palpitations, tachycardie, nausées. – Biologique : hypokaliémie, hyperglycémie.
Pratique IDE		
– Surveillance des constantes : pouls, TA, FR, Sat O₂, DEP. – Le rythme de surveillance dépend de la gravité initiale. – Une crise d'asthme peut être une urgence vitale ! – Vérifier la bonne utilisation/manipulation des sprays... ils conditionnent l'efficacité du traitement.		
Éducation – Conseils au patient		
L'asthme est dû à une bronchoconstriction secondaire à une hyperréactivité bronchique. C'est une maladie survenant par crises avec ± persistance d'une obstruction chronique. Les sibilants la caractérisent. Les bêta-2 mimétiques d'action brève constituent le traitement de la crise avec schéma d'escalade : spray → SC → IV avec prise en charge à domicile → SAMU → hôpital (± réa) si inefficacité du traitement initial. Les bêta-2 mimétiques d'action longue ne traitent pas la crise mais sont efficaces dans le traitement de fond en association avec les corticostéroïdes inhalés. Ils sont également efficaces dans le traitement de la bronchite chronique obstructive post-tabagique. Le traitement de fond doit être bien suivi, les facteurs déclenchants de crise évités et éliminés. En cas de gêne dans l'effort, ↓ DEP, ↑ nombre de crises nécessitant une ↑ du traitement avec sensation de résistance à celui-ci, le patient doit consulter rapidement car ce sont des facteurs de risque d'asthme aigu grave qui nécessitent parfois une prise en charge réanimatoire; c'est une urgence vitale. Le patient doit souvent surveiller son DEP et consulter régulièrement son pneumologue pour une adaptation précise du traitement de fond.		

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTIONS (ADULTES)

Antiasthmatiques : bronchodilatateurs anticholinergiques

ipratropium bromure pour doseur.	Atrovent 20 µg/bouffée (aérosol-doseur).	1 à 2 bouffées à renouveler si crise et en traitement de fond en association avec les corticoïdes inhalés.
ipratropium bromure solution pour inhalation par nébulisation.	Atrovent unidose 0,5 mg/1 mL ou 2 mL maximum 3/j.	0,5 mg + NaCl 0,9 % pour un volume total de 5 mL par nébulisation.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTIONS (ADULTES)

Antiasthmatiques en association

Anticholinergique + bêta-2-stimulant : fénotérol + ipratropium gélules, dispositif d'inhalation de poudre sèche.	Bronchodual gélule fénotérol 100 µg/gel ipratropium 40 µg/gel.	Crise d'asthme : 1 bouffée à répéter si besoin. Asthme d'effort : 1 bouffée 15 min avant l'effort. En traitement de fond en association avec les corticoïdes.
Corticoïdes + bêta-2-stimulant : – fluticasone + salmétérol 1) aérosol doseur (à autodéclenchement nécessite un débit inspiratoire minimum) ; 2) dispositif d'inhalation de poudre sèche.	Séretide salmétérol 50 µg + fluticasone 50 µg ou 125 µg ou 250 µg Séretide diskus salmétérol 50 µg + fluticasone 100 µg ou 250 µg ou 500 µg	2 inhalations x 2/j (dosage adapté à la sévérité de la l'asthme). Prévenir le patient que l'effet des corticoïdes inhalés n'est pas immédiat et prend quelques jours. 1 inhalation x 2/j (surveiller l'utilisation correct du système d'inhalation).
– Budésonide + formotérol : dispositif d'inhalation de poudre sèche	Symbicort turbuhaler formotérol 6 µg + budésonide 100 µg ou 200µg formotérol 12 µg + budésonide 400 µg	1 à 2 inhalations x 2/j (dosage adapté à la sévérité de la l'asthme). Traitement de fond.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTIONS (ADULTES)

Antiasthmatiques : corticoïdes en aérosols

1) béclométhasone aérosol doseur (en µg/bouffée)	Bécotide 50, 250 Becloject avec minichambre d'inhalation 250 Spir 250 Nexxair 100	- 100 à 250 µg 1 à 4 fois/j maxi 2000 µg/j indiqué dans le traitement de fond de l'asthme, toux spasmodique, BPCO spastique. - Toujours vérifier l'utilisation correcte du système d'inhalation. - Prévenir le patient que l'effet des corticoïdes inhalés n'est pas immédiat et prend quelques jours à faire effets. - Prévention des candidoses buccales par rinçage après chaque administration.
2) béclométhasone dipropionate dispositif d'inhalation de poudre sèche (en µg/bouffée)	Prolair Autohaler 250 Qvar Autohaler 100 Bémédrex Easyhaler 100 Asmabec clickhaler 100, 250 Miflasone gélule avec inhalateur 100, 200, 400	- Même posologie qu'avec aérosol doseur. - Forme autohaler adaptée à l'adulte et à l'enfant. - Qvar : posologies habituelles divisées par 2 compte tenu de la faible taille des particules émises par l'autohaler.
3) budésonide aérosol doseur en µg/bouffée	Pulmicort Turbuhaler 100, 200	200 à 400 x 2 à 4/j.
4) fluticasone aérosol doseur (en µg/dose)	Flixotide 50, 125, 250	100 à 1000 µg x 2/j.
5) budésonide suspension pour nébulisation par nébulisateur (mg/2mL)	Pulmicort récipient unidose 0,5, 1	Réservé à l'enfant.
6) budésonide dispositif d'inhalation de poudre sèche	Pulmicort Turbuhaler 100, 200, 400 Novopulmon Novolizer 200 Miflonil gélule 200, 400	1 à 4 inhalations/j à 200 µg x 2/j ou 1 à 3 inhalations à 400 µg x 2/j en fonction du stade de la maladie.
7) fluticasone dispositif d'inhalation de poudre sèche (en µg/dose)	Flixotide Diskus 100, 250, 500	Asthme sévère : 1 à 2 inhalations/j.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTIONS (ADULTES)

Antiasthmatique : cromones

Cromoglycate de sodium (Lomudal)	- Toutes les cromones en poudre ou spray ont été retirées du marché par le fabricant car très peu utilisées; il ne reste que les formes à nébuliser.	Asthme léger : nébulisations pendant 8 à 10 minutes : 1 amp x 2-4/j.
----------------------------------	--	--

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTIONS (ADULTES)

Antiasthmatique : antileucotriènes

Montélukast (Singulair)	- Asthme et traitement de fond : cp à 5 mg, cp à 10 mg au coucher. - Adulte : 10 mg/j. - Enfant : 5 mg/j. - Prévenir le patient qu'il ne s'agit pas d'un traitement de fond.	
-------------------------	---	--

Hidden page

Médicaments agissant par l'intermédiaire du système nerveux autonome

Le système nerveux végétatif est la partie du système nerveux qui assure la régulation des fonctions viscérales indépendantes de la volonté : circulatoires, respiratoires, digestives, endocriniennes, métaboliques... Il est formé d'une double innervation sympathique et parasympathique, issue de centres nerveux spécifiques qui innervent la plupart des tissus de l'organisme : le cœur, les vaisseaux, les poumons, le tube digestif (figure 12.1).

On comprend que les médicaments modifiant le fonctionnement de ces systèmes exerceront des effets variés au niveau de nombreux organes. Ils pourront soit stimuler (augmenter) les effets, soit inhiber (diminuer) les effets des deux systèmes. Au niveau de nombreux tissus, les systèmes sympathique et parasympathique exercent des effets opposés et sont en équilibre, dans la plupart des cas, diminuer les effets d'un des deux systèmes revient en fait à potentialiser l'autre. Ainsi, administrer un médicament qui inhibe le système parasympathique augmente les effets du système sympathique puisque celui-ci, dans les conditions physiologiques, est « contrôlé » par le système parasympathique.

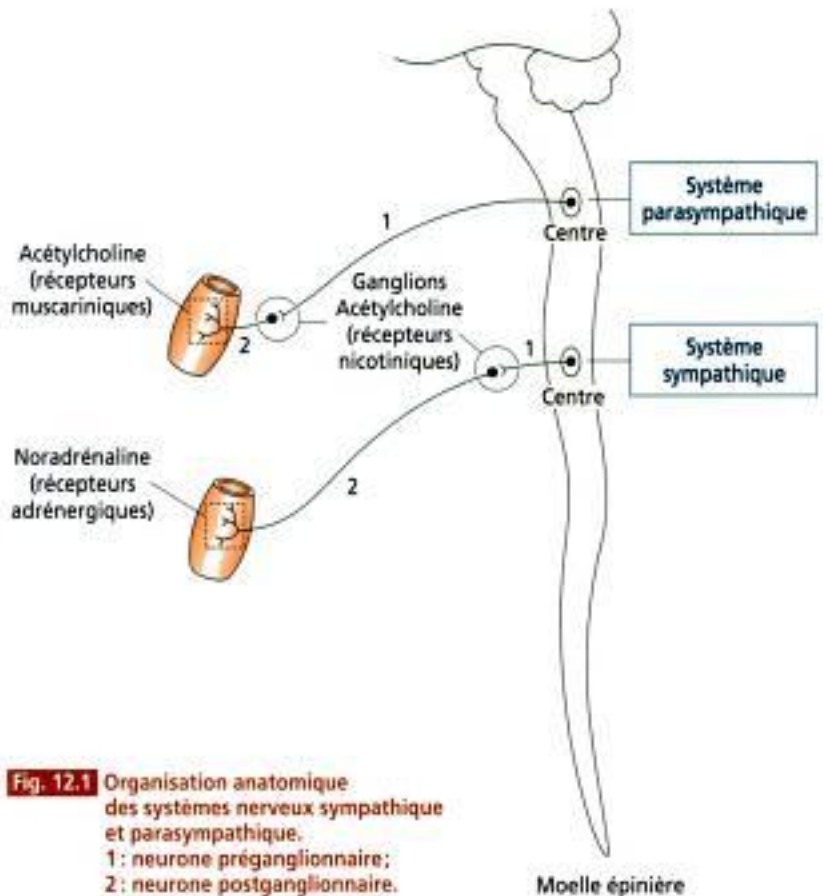


Fig. 12.1 Organisation anatomique des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.
1 : neurone préganglionnaire ;
2 : neurone postganglionnaire.

Médicaments agissant sur le système nerveux sympathique

Une fibre nerveuse du système sympathique est constituée de deux neurones : le premier neurone court, dit préganglionnaire, est un neurone connecteur qui prend naissance au niveau des centres sympathiques cérébrospinaux et fait relais avec un second neurone postganglionnaire au niveau de ganglions latérovertébraux et paravertébraux. Ce second neurone a son corps cellulaire au niveau du ganglion, c'est un neurone effecteur qui envoie un axone, beaucoup plus long que celui du premier neurone, au niveau des différents tissus

cibles (vaisseaux, poumons, cœur, foie, côlon...) (figure 12.1).

Le neurone postganglionnaire, appelé « présynaptique », est le siège de la synthèse du neuromédiateur du système sympathique, la **noradrénaline**. Le neuromédiateur est stocké dans la fibre dans des vésicules. Dans la synapse, la noradrénaline est libérée en face des protéines réceptrices tissulaires médiant les effets pharmacologiques appelées « récepteurs postsynaptiques » (figure 12.2). Il existe, pour le système sympathique, un second média-

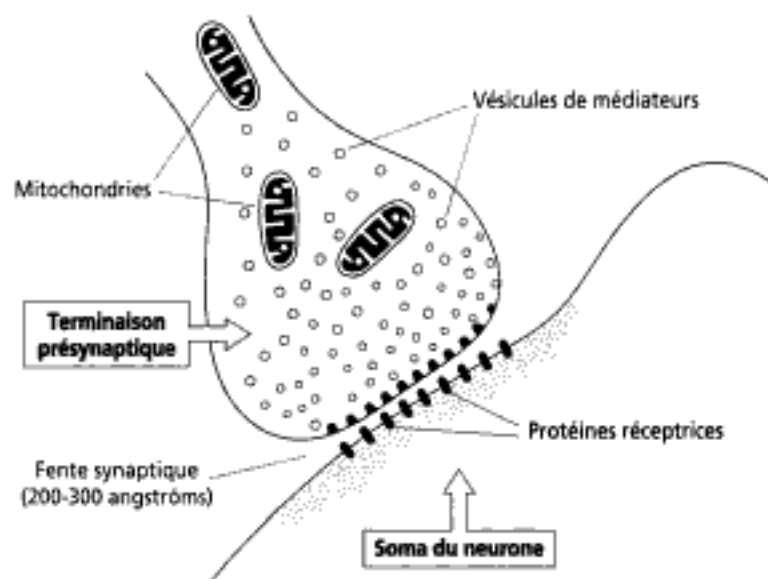


Fig. 12.2 Physiologie du système nerveux sympathique.

teur physiologique, l'adrénaline qui est une hormone sécrétée par la médullosurrénale lors d'une stimulation sympathique.

Définition. Un récepteur est une macromolécule protéique, située sur la membrane ou dans le corps cellulaires des différents tissus de l'organisme. Elle reconnaît des molécules spécifiques. Ces molécules peuvent être sécrétées physiologiquement (hormones) ou être introduites (médicaments). La liaison de ces molécules sur leur récepteur propre est le préalable obligatoire à leur action.

Il existe une synthèse et une dégradation permanentes de noradrénaline au niveau de toutes les fibres présynaptiques de l'organisme. La synthèse est autorégulée par le neuromédiateur en fonction des besoins et maintient l'homéostasie des principales fonctions de l'organisme. Par exemple, au niveau de la pression artérielle, on dit qu'il existe un tonus sympathique permanent dont dépend la pression artérielle d'un sujet debout. Si ce tonus est déprimé, on parle d'hypotension orthostatique.

Définition. L'homéostasie est le maintien à la valeur normale des différentes constantes physiologiques de l'individu (température, pression artérielle...).

Un médicament peut modifier les effets médiés par le système sympathique, soit en modifiant la synthèse de la noradrénaline, soit en prenant sa

place au niveau des récepteurs postsynaptiques. Dans ce cas, le médicament peut soit exercer des effets semblables à ceux de la noradrénaline – on dit alors que c'est un **agoniste** ou un **sympathomimétique** – soit prendre la place du neuromédiateur sans exercer d'effet : il empêche alors le neuromédiateur d'agir et on l'appelle **antagoniste** ou **sympatholytique**.

Médicaments dont les effets résultent de leur liaison aux récepteurs du système sympathique

IL EXISTE CLASSIQUEMENT DEUX TYPES DE RÉCEPTEURS ADRENERGIQUES : les récepteurs alpha et les récepteurs bêta. Chaque type de récepteur a été lui-même divisé en deux sous-types : alpha-1/alpha-2, bêta-1/bêta-2.

Si on arrive à mémoriser la liste des effets entraînés par la stimulation de chacun de ces récepteurs, il est ensuite très facile de déduire les effets thérapeutiques et/ou indésirables des médicaments agonistes ou antagonistes.

Les molécules endogènes sont capables de se fixer sur tous les récepteurs mais avec des affinités (des forces) plus ou moins importantes. Les molécules médicamenteuses, en revanche, sont synthétisées pour être sélectives d'un sous-type ou d'un type de récepteur.

Définition. Une molécule endogène est une molécule produite dans l'organisme, par exemple une hormone (insuline) ou un neurotransmetteur (dopamine).

La noradrénaline se lie de façon prépondérante aux récepteurs alpha, alors que l'adrénaline se lie avec des affinités voisines aux récepteurs alpha et bêta. La dopamine, un autre neurotransmetteur qui intervient dans diverses pathologies comme la maladie de Parkinson ou la schizophrénie (voir page 147) et dont la structure est proche de celle de la noradrénaline, possède des récepteurs spécifiques mais se lie également aux récepteurs bêta et alpha-adrénergiques.

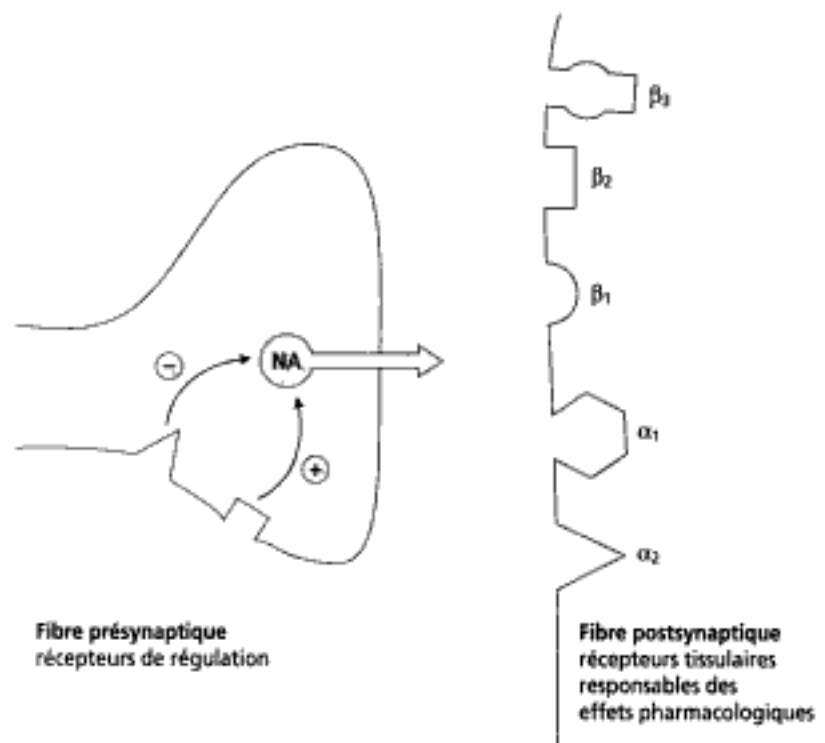
Du point de vue de la localisation anatomique.

– Au niveau des tissus postsynaptiques innervés par le sympathique : des récepteurs alpha-1, bêta-1

et bêta-2. La liaison d'un médicament sur ces récepteurs va entraîner un effet pharmacologique différent selon le tissu considéré. Il s'agit d'un effet direct sur le récepteur et on parle soit de médicament agoniste direct ou sympathomimétique direct (stimulation du récepteur), soit de médicament antagoniste direct ou sympatholytique direct (blocage du récepteur).

– Au niveau du neurone présynaptique sympathique, existent également des récepteurs qui ne sont pas des récepteurs pharmacologiques d'action, mais qui régulent la synthèse de la noradrénaline (figure 12.3).

■ **Effet des médicaments sur la synthèse de la noradrénaline**
 Les médicaments sympathomimétiques agissent sur les récepteurs α_1 et α_2 situés sur la fibre présynaptique, entraînant une stimulation de la synthèse de la noradrénaline.



Fibre présynaptique
récepteurs de régulation

Fibre postsynaptique
récepteurs tissulaires
responsables des
effets pharmacologiques

fig. 12.3 Répartition et rôles des récepteurs du système nerveux sympathique.

Nous remarquons d'après le tableau 12.1 que la plupart des effets agonistes α_1 conduisent à une contraction musculaire lisse; les pathologies pouvant en bénéficier décrites ci-après :

HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE. Lors d'hypotensions orthostatiques sévères, la midodrine (Gutron) peut être utilisée par voie buccale.

CONGESTION NASALE. Les vasoconstricteurs nasaux sont employés par voie locale sous forme de gouttes nasales (naphazoline [Fragoline], oxymétazoline [Anergyl]). Toutefois, lors d'automédication, en cas d'utilisation prolongée et/ou à forte dose, ces médicaments peuvent exercer des effets généraux et entraîner des hypertensions artérielles.

MIGRAINE. L'ergotamine (Gynergène) et la dihydro-ergotamine (Dihydroergotamine Sandoz, Diengo-Spray-spray nasal) sont utilisées dans le traitement curatif de la crise aiguë de migraine. L'ergotamine est un vasoconstricteur puissant qui peut être responsable de poussées hypertensives ou ischémiques cardiaques. Les surdosages, parfois liés à des interactions médicamenteuses (inhibition de

■ **Effets pharmacologiques des agonistes α_1 et α_2**
 Les agonistes α_1 et α_2 agissent sur les récepteurs situés sur les vaisseaux, le tube digestif, le système nerveux central, la vessie, la prostate, l'utérus et l'œil.

Tissu ou organe	Stimulation	Blocage
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasodilatation
Tube digestif	Diminution de la motilité et du tonus, contraction des sphincters	Augmentation de la motilité et du tonus, relâchement des sphincters
Système nerveux central	Augmentation de la vigilance	Sédation
Vessie	Contraction (trigone et sphincter)	Relâchement (trigone et sphincter)
Prostate	Contraction du muscle prostatique	Relâchement du muscle prostatique
Utérus	Contraction	Relâchement
Œil	Mydriase active	Myosis passif

la dégradation de l'ergotamine lors de coprescription de macrolides), entraînent des épisodes d'ergotisme aigu pouvant conduire à des nécroses des extrémités.

Définition. L'ergotisme aigu entraîne une vasoconstriction importante pouvant conduire à une gangrène rendant nécessaire une amputation du membre concerné.

DÉLIVRANCE. La méthylérgométrine (*Méthergin*) est utilisée en cas de saignements importants ou prolongée après l'accouchement pour contracter l'utérus et faire cesser l'hémorragie.

HYPERSOMNIE. La stimulation des récepteurs alpha-1 permet de réduire certains états de somnolence et de diminuer le temps de sommeil. L'adrafenil (*Olmifon*) est utilisé comme psychotonique, le modafinil (*Modiodal*) est le seul traitement de l'hypersomnie idiopathique et est délivré dans des conditions particulières (médicament à usage restreint).

Médicaments sympathomimétiques alpha-2

LE PLUS ANCIEN D'ENTRE EUX EST LA CLONIDINE (*Catapressan*). Ce médicament est le chef de file des antihypertenseurs centraux, cette action est le résultat d'une double action : un effet agoniste alpha-2 bulbaire entraînant une dépression du tonus sympathique et une liaison à des récepteurs spécifiques appelés récepteurs aux imidazolines. On observe parallèlement une augmentation du tonus vagal. De plus, il exerce un effet sympatholytique indirect en stimulant les récepteurs périphériques alpha-2 qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de noradrénaline. Ses effets indésirables principaux sont une somnolence, une asthénie, une baisse de la libido, la majoration d'un syndrome dépressif préexistant et un risque d'hypotension orthostatique en cas de surdosage.

DEPUIS, D'AUTRES MOLÉCULES ONT ÉTÉ COMMERCIALISÉES possédant les mêmes modes d'action mais plus spécifiques des récepteurs aux imidazolines et possédant un meilleur profil de tolérance : la rilmenidine (*Hyperium*) et la moxonidine (*Phylisens*) (voir tableau).

Ces traitements antihypertenseurs centraux ne doivent pas être interrompus brusquement compte tenu du risque important de rebond hypertensif.

Médicaments sympathomimétiques bêta

Définitions

- Le détrusor est le muscle lisse constituant le corps de la vessie;
- la lipolyse est l'hydrolyse (le découpage) des lipides en acides gras libres.

Les médicaments, sympathomimétiques à activité bêta-prédominante peuvent être classés selon leur spécificité.

LES AGONISTES BÊTA-1 ONT un tropisme cardiaque qui leur confère quatre propriétés classiques en pharmacologie :

- effet inotrope positif c'est-à-dire le renforcement de la contractilité cardiaque;
- effet dromotrope positif c'est-à-dire l'augmentation de la conduction intracardiaque;
- effet chronotrope positif c'est-à-dire l'augmentation du rythme cardiaque;
- effet bathmotrope positif c'est-à-dire l'augmentation de l'excitabilité cardiaque.

La conjonction des effets chronotrope et inotrope positifs conduit à augmenter le débit et le travail cardiaques, ce qui permet d'utiliser ces molécules comme cardiotoniques. Mais l'effet bathmotrope positif est délétère et peut conduire à des troubles du rythme. L'augmentation du travail cardiaque entraîne une consommation accrue d'oxygène par le myocarde qui, si les apports sont insuffisants (par exemple en cas d'insuffisance coronarienne), entraîne une hypoxie.

LES AGONISTES BÊTA-2 sont utilisés dans l'asthme pour leurs propriétés bronchodilatatrices et dans la menace d'accouchement prématuré (MAP) pour leur effet tocolytique ou utérorelaxant. La notion de sélectivité pour un sous-type de récepteur bêta est relative et lors d'augmentation des posologies, comme c'est parfois le cas dans les MAP, on observe des effets cardiaques à type de tachycardie. Dans l'asthme, pour réduire les effets généraux, il est possible d'employer des formes locales (aérosols, autohalers).

Définition. Un effet tocolytique est la propriété de diminuer les contractions de l'utérus gravide.

Tableau 12.2 Effets physiologiques des pharmacobéta-sympathomimétiques et des antagonistes du système sympathique

Tissu ou organe	Récepteur	Stimulation	Blocage
Vaisseaux sanguins	β -1, β -2	Dilatation	Constriction
Cœur	β -1 > β -2	Effet inotrope positif Effet chronotrope positif Effet dromotrope positif Effet bathmotrope positif Hypoxie relative	Effet inotrope négatif Effet chronotrope négatif Effet dromotrope négatif Effet bathmotrope négatif
Intestin	β -1, β -2	Relaxation	Stimulation
Pancréas	β -2	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Diminution de la sécrétion d'insuline
Bronches	β -1 > β -2	Relaxation	Constriction
Rein	β -1 > β -2	Augmentation de la sécrétion de rénine	Diminution de la sécrétion de rénine
Vessie	β -2	Relaxation du détrusor	Contraction du détrusor
Utérus	β -2	Relaxation	Contraction
Tissu adipeux	β -1, β -2	Augmentation de la lipolyse	Diminution de la lipolyse
Œil	β -2	Augmentation de la sécrétion de l'humeur aqueuse	Diminution de la pression intraoculaire
Muscles squelettiques	β -2	Tremblements	Action antitremblements
Métabolisme	β -1, β -2	Hyperglycémie Augmentation des acides gras libres	Hypoglycémie Diminution des acides gras libres

Tableau 12.3 Affinités relatives des agonistes β -1 et β -2 pour les sous-types de récepteurs

	bêta-1 ⁽¹⁾	bêta-2 ⁽²⁾
adrénaline	++	++
dopamine	+++	++
isoprénaline (<i>Isuprel</i>)	+++	+++
dobutamine (<i>Dobutrex</i>)	+++	+
dopexamine (<i>Dopacard</i>)	±	++
orciprénaline (<i>Alupent</i>)	+	+++
salbutamol (<i>Ventoline</i>)	+	+++
formotérol (<i>Foradil LD</i>)	+	+++
fénotérol (<i>Berotec LD</i>)	+	+++
pirbutérol (<i>Maxair</i>)	+	+++
salmétérol (<i>Serevent</i>)	+	+++
terbutaline (<i>Bricanyl</i>)	+	+++
ritodrine (<i>Pré-par</i>)	+	+++

(1) Rôle prépondérant sur les fonctions cardiaques et la pression artérielle.

(2) Rôle prépondérant sur la musculature lisse bronchique et utérine.

Médicaments sympathomimétiques alpha-1

Les antagonistes α -1

LA PRAZOSINE (*MINIPRESS*) (voir *Fiche*, page 140) est parmi les plus sélectifs et les plus puissants antagonistes α -1. L'affinité de la prazosine pour les récepteurs α -1 est de l'ordre de la nanomole (10^{-9} mol) et sa sélectivité pour les α -1 récepteurs par rapport aux α -2 est supérieure à 1 000 fois. Elle provoque une diminution de la pression artérielle par vasodilatation mais sa prise chronique s'accompagne de rétention hydrosodée avec œdèmes des membres inférieurs. Le principal effet indésirable, qui doit être bien contrôlé, apparaît en début de traitement : c'est la syncope dite de la première dose. Cette hypotension orthostatique peut être diminuée en augmentant progressivement les posologies et en administrant le traitement au sujet une fois qu'il est couché.

L'URAPIDIL (*MÉDIATENSYL*) (voir *Fiche*, page 141) est antihypertenseur du fait d'une double propriété : α -1-antagoniste et 5 HT_{1A}-ago-

niste. Ses effets indésirables sont principalement des vertiges et des céphalées.

PROCHE DE LA PRAZOSINE EST L'ALFUZOZINE (URION, XATRAL), d'abord développée comme antihypertenseur, mais utilisée en urologie parce qu'elle manifeste une activité particulière au niveau du tractus urinaire; en effet l'activité α -1 antagoniste sur le muscle de la vessie et de l'urètre semble utile dans le traitement des dysuries de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le Xatral a montré son efficacité à diminuer le résidu post-mictionnel, ainsi que le risque de rétention urinaire. De plus, il n'a pas d'effets délétères sur la fonction sexuelle. Récemment, plusieurs molécules spécifiques des récepteurs α -1A (tamsulosine [Josir, Omix] (voir Fiche, page 140), térazosine [Dysalpa, Hytrin]), ont été commercialisées dans cette indication urologique. Ces spécialités peuvent entraîner, notamment chez les sujets traités par d'autres antihypertenseurs, des hypotensions orthostatiques.

L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE occasionne de façon insidieuse un obstacle sur la voie urinaire immédiatement sous la vessie entraînant alors une faiblesse du jet avec apparition d'une

vessie de lutte et de résidu post-mictionnel avec le temps. Les α -bloquants visent à relâcher le tonus des fibres musculaires (relaxation du col vésical et des fibres musculaires lisses intraprostatiques) et sont d'efficacité rapide. D'autres médicaments peuvent être utilisés comme les inhibiteurs de la 5 α -réductase (Chibro-Proscar, Avodart qui diminuent les complications aiguës telle que la rétention aiguë d'urine (baisse de 57 %) mais qui occasionnent une impuissance dans 3 à 5 % des cas et une baisse de la libido (3 %). L'association du Chibro-Proscar à α -bloquant (Études multicentrique MTOPS) est indiquée en cas d'insuffisance de l'efficacité de la monothérapie (efficacité supérieure en association que lorsque pris séparément, baisse de la progression de l'hypertrophie de 66 %, des risques de rétention urinaire de 81 % et du risque d'intervention chirurgicale de 67 %).

En cas de résistance au traitement médical, la solution chirurgicale s'impose.

LES ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE SONT :

- » le retentissement des symptômes sur la vie quotidienne;
- » un examen physique avec toucher rectal servant à apprécier le volume normal de la prostate (environ celle de la taille d'une châtaigne);
- » une analyse par la bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie et d'une leucocyturie;
- » un dosage des PSA (antigène spécifique prostatique) : la proportion libre de PSA est plus basse en cas de cancer de la prostate qu'en cas d'adénome, ces dosages sont alors utiles pour distinguer un adénome d'un cancer chez un patient ayant un taux situé entre 4 et 10 ng/mL avec toucher rectal normal. Des biopsies écho-guidées sont alors licites si le rapport PSA libre sur PSA total est < 15 %.

L'INDORAMINE (VIDORA), antagoniste α -1, est utilisée comme antimigraineux.

PAR AILLEURS CERTAINS NEUROLEPTIQUES, en dehors de leur activité bloquante des récepteurs dopaminergiques, ont une activité α -1 antagoniste qui entraîne une action sédatrice.

Les antagonistes α -2

La yohimbine est l'antagoniste α -2 adrénergique le plus sélectif. Longtemps proposée dans le traitement de l'impuissance, elle est également indiquée, mais peu utilisée, lors d'hypotension orthostatique.

Tableau 12.4 Classification des inhibiteurs bêta-adrénergiques en fonction de leurs propriétés (liste non exhaustive).

DCI	Nom de spécialité	Bêta-1 sélectivité	Activité sympathomimétique intrinsèque
propranolol	Avlocardyl	0 ⁽¹⁾	0
acébutolol	Sectral	+	+
labbétalol	Trandate	0	0
sotalol	Sotalex	0	0
oxprénolol	Trasicor	0	+
bisoprolol	Detensiel	+	0
pindolol	Visken	0	+++
carvédilol	Kredex	0	0
bétaxolol	Kerlone	+	0
aténolol	Ténormine	+	0
céliprolol	Célectol	+	+
métoprolol	Seloken	+	0

(1) 0 signifie que l'activité n'est pas présente.

▲ L'urgence hypertensive

Lorsque la pression artérielle (PA) s'élève rapidement sans souffrance viscérale, on parle de poussée hypertensive : HTA sévère lorsque la tension artérielle diastolique TAD > 110 mmHg (OMS). La PA doit être mesurée aux deux bras à plusieurs reprises en position allongée ou assise après dix minutes de repos.

L'accès hypertensif simple avec signes neurosensoriels (céphalées, phosphènes) nécessite du repos et la révision du traitement de fond antihypertenseur avec un suivi régulier du patient surtout s'il est inaugural afin d'affirmer le diagnostic d'HTA permanente ou non.

Lorsque l'HTA est connue et traitée et que des crises hypertensives se répètent, il faut savoir réajuster le traitement et rechercher une cause secondaire telle qu'un phéochromocytome (triade HTA, palpitation, sueurs), une sténose artérielle rénale. Il existe des causes iatrogènes : œstrogènes, vasoconstricteurs nasaux (Anorgyl, Frazoline), AINS, consommation de réglisse (interrogatoire du patient), ou arrêt brutal du traitement.

L'HTA systolique du sujet âgé est en général bien tolérée et ne nécessite pas de traitement, elle est liée à la rigidité artérielle.

En revanche, en présence d'un signe de souffrance viscérale, il s'agit d'HTA maligne : TAD > 130 mmHg. Les signes de souffrance sont : une encéphalopathie, une rétinopathie hypertensive stade II ou III un œdème pulmonaire, une insuffisance rénale aiguë, une anémie hémolytique mécanique.

L'HTA maligne est rare mais elle met en jeu le pronostic vital (cerveau, cœur, rein).

Il faut rechercher des facteurs déclenchants :

- rupture de traitement;
- stress, douleur aiguë, AVC, infection;
- prise de médicaments tels que des AINS.

Il faut rechercher des signes évoquant une atteinte viscérale tels que : des céphalées intenses d'apparition récente, des troubles de la vigilance, une raideur de la nuque, une baisse d'acuité visuelle (fond d'œil à la recherche d'un exsudat, d'un œdème papillaire), des signes en faveur d'un AVC (hémiparésie), apparition d'une insuffisance ventriculaire gauche, d'un angor, une déshydratation, un syndrome polyuro-polydipsique.

L'urgence hypertensive nécessite une hospitalisation et le repos en unité de soins intensifs avec contrôle tensionnel rapproché automatique continu.

Le traitement est le plus souvent oral :

- inhibiteur calcique d'action rapide;
- Adalate 10 mg ou Loxen 20 mg;
- IEC d'action rapide Lopril 25 mg;
- antihypertenseur central : Catapressan 0,15 mg à éviter en cas de confusion, actif en 30 minutes.

Les formes injectables sont Trandate injectable, Loxen injectable et Eupressil injectable 60 mg, les dérivés nitrés Natispray et/ou les diurétiques sont utilisables en cas d'œdème pulmonaire.

Les premiers examens paracliniques ne sont pas indispensables à la prise en charge mais permettent d'apprécier le retentissement de l'HTA : ECG, fond d'œil, créatininémie, radio de thorax et selon la gravité et la présence de signes neuropsychiques un EEG en cas d'encéphalopathie, des gaz du sang en cas d'OAP, une échographie cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque.

Sur le plan biologique : ionogramme sanguin, protéinurie, protéinurie et hématurie à la bandelette urinaire.

▲ Médicaments sympatholytiques bêta

Voir également au chapitre 10.

Ces médicaments, sympatholytiques ou bêta-bloquants, se caractérisent par leur action de blocage plus ou moins spécifique des récepteurs bêta, ainsi que, pour certaines molécules, par d'autres propriétés. Deux spécialités, le labétalol (Trandate) et le carvedilol (Kredex), sont à la fois bêta et alpha-bloquants.

Les formes à libération prolongée, qui permettent une diminution du nombre de prises quotidiennes, existent pour beaucoup : propranolol (voir Fiche, page 138), oxprénolol...

Leurs effets thérapeutiques s'opposent à ceux des bêta-agonistes, de même que leurs indications et contre-indications. Il est impératif de surveiller la tension, le rythme cardiaque (effet dromotrope négatif = bradycardie) ainsi que l'ECG (effet chromotrope négatif = risque de troubles de la conduction). Les bêta-bloquants sont indiqués essentiellement en cardiologie : insuffisance cardiaque (quatre bêta-bloquants ont actuellement l'AMM), angor, hypertension artérielle, arythmies, mais aussi dans

le traitement au long cours de la migraine et, sous forme de collyres, dans le glaucome. Les formes bêta-1-sélectives seront préférées chez les sujets asthmatiques (risque de bronchoconstriction) ou qui présentent un syndrome de Raynaud (risque de vasoconstriction périphérique). La présence d'une activité agoniste partielle bêta-2 (céliprolol) induirait une amélioration du profil lipidique.

Le carvedilol (*Kredex*) et le bisoprolol (*Soprol*, *Détensiel*) sont par ailleurs indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique en complément du traitement habituel.

Ils sont à utiliser avec prudence chez les patients les plus sévères. D'autres bêta-bloquants ont l'AMM dans l'insuffisance cardiaque : le Témérit, le Cardensiel, le Cardicor et le Selozok. Ils nécessitent tous une surveillance rigoureuse de la fréquence cardiaque et de la TA après instauration du traitement et dans les jours suivants afin de dépister tout signe de décompensation cardiaque (oligurie, dyspnée et rétention hydrosodée).

Avant de prescrire un bêta-bloquant, il faut faire le bilan précis de l'affection :

- en cas d'angor d'effort : clinique évocatrice de douleur angineuse d'effort, ECG (ischémie, séquelle d'IDM), scintigraphie d'effort au thallium. Les bêta-bloquants sont le traitement idéal puisqu'ils limitent l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la PA et donc de la consommation d'O₂ ;
- en cas de syndrome coronarien aigu : le traitement est instauré pendant l'hospitalisation en dehors d'insuffisance cardiaque sévère ou d'asthme déclaré ;
- l'HTA : le traitement n'est instauré qu'après vérifications à trois reprises de l'augmentation effective de la pression artérielle, espacées sur deux mois. En cas de doute, il est possible de réaliser un enregistrement par un Holter tensionnel. Les bêta-bloquants sont indiqués en cas de cardiopathie ischémique associée en cas de palpitations ou de tachycardie ;
- en cas de troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire documenté (ECG, Holter) déclenché par l'effort (épreuve d'effort) ou secondaires à une cardiopathie ischémique ou encore à un prolapsus valvulaire mitral ;
- en cas d'infarctus non reperfusé, l'administration IV de bêta-bloquants diminuent la morbi-mortalité précoce.

Rechercher des contre-indications aux bêta-bloquants : maladies asthmatiques, insuffisance cardiaque décompensée (radio de thorax, clinique, échographie avec altération de la FEVG, bradycardie (ECG) et l'angor de Prinzmetal (aggravation du spasme coronaire par le bêta-bloquant), le syndrome de Raynaud.

Les autres indications non cardiologiques sont : l'Avlocandyl 40 mg pour le traitement des hyperthyroïdies, traitement de fond des migraines, prévention de la rupture des varices œsophagiennes en cas d'hypertension portale chez le cirrhotique, glaucome à angle ouvert avec le Timoptol collyre.

Certains produits ont des propriétés particulières : anti-arythmique pour le Sotalex, alpha-bloquant en plus pour le Kredex et le Trandate, cardiosélectivité et vasodilatation pour le Nébilox et le Témérit permettant ainsi de limiter le risque d'effets secondaires chez l'hypertendu.

Attention. L'insuffisance cardiaque est toutefois, à l'heure actuelle, une contre-indication des bêta-bloquants car la conjonction des effets chronotrope négatif et inotrope négatif déprime la fonction cardiaque.

Médicaments sympathomimétiques ou sympatholytiques indirects

Certains médicaments augmentent ou diminuent les effets physiologiques de la noradrénaline et de l'adrénaline en modifiant leur métabolisme ou leur libération.

■ Médicaments sympathomimétiques indirects

Augmentation de la libération

Les amphétaminiques libèrent brusquement la noradrénaline contenue dans les terminaisons nerveuses en face des récepteurs médiant ses effets pharmacologiques. Du fait du risque d'hypertension artérielle pulmonaire, seul le méthylphényl-date (*Ritaline*) est commercialisé et utilisé, de façon paradoxale, dans les états d'hyperactivité de l'enfant.

Le blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques ou la stimulation des récepteurs bêta-2 présynapti-

ques potentialise l'action de la noradrénaline en augmentant sa synthèse et sa libération. La cocaïne ou la yohimbine, qui sont des antagonistes α -2, agissent ainsi. Ils sont donc, en fait, sympathomimétiques indirects.

Augmentation de la synthèse

La L-Dopa, qui est administrée dans le traitement de la maladie de Parkinson (voir page 147), est un précurseur de la noradrénaline et de la dopamine qui toutes deux se lient aux récepteurs sympathiques.

Diminution de la dégradation

Les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) inhibent la principale enzyme qui inactive la noradrénaline (voir page 152). Ils élèvent donc les concentrations de noradrénaline et peuvent, notamment lors d'associations médicamenteuses, provoquer des accidents hypertensifs.

Inhibition de la recapture

Physiologiquement, après sa libération dans la fente synaptique, une grande partie (80 %) de la noradrénaline est recaptée par la fibre présynaptique sans exercer d'effet. Inhiber cette recapture

revient donc dans un premier temps à augmenter les effets du système sympathique. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (voir page 152) sont capables à la fois d'inhiber la recapture et d'augmenter la libération de noradrénaline dans la fente synaptique. Ces médicaments exercent simultanément des effets de type parasympatholytique (voir page 136) qui les contre-indiquent en cas de glaucome ou d'adénome de la prostate.

■ Médicaments sympatholytiques indirects

La stimulation des récepteurs α -2 présynaptiques (par la noradrénaline en excès ou par un médicament agoniste) ou le blocage des récepteurs β -2 présynaptiques limite la synthèse de noradrénaline et réalise en fait un effet sympatholytique. On parle alors de mécanisme sympatholytique indirect, puisque l'action du médicament passe par l'action de la noradrénaline synthétisée dans la fibre nerveuse.

Les médicaments agonistes α -2, dont le chef de file est la clonidine, agissent comme des sympatholytiques indirects, puisqu'ils freinent la synthèse et la libération de noradrénaline.

Médicaments agissant sur le système nerveux cholinergique ou parasympathique

Anatomiquement et physiologiquement, l'organisation du système parasympathique est voisine de celle que nous avons brièvement décrite pour le système sympathique (voir figure 12.1). Les principales différences tiennent au fait, d'une part, que la fibre préganglionnaire parasympathique est longue et la fibre postganglionnaire courte (les ganglions relais sont près des tissus cibles), d'autre part, que le neuromédiateur libéré dans la synapse est, non pas la noradrénaline, mais l'acétylcholine. Il existe deux grands types de récepteurs au niveau du système parasympathique : les récepteurs muscariniques (ainsi appelés parce que la muscarine s'y

lie avec une forte affinité) rencontrés au niveau de très nombreux tissus et les récepteurs nicotiniques (reconnus par la nicotine) présents au niveau des ganglions de relais des deux systèmes sympathique et parasympathique, du cerveau et de la jonction neuromusculaire. La pharmacologie est riche en substances stimulant les récepteurs cholinergiques (agonistes directs mais aussi agonistes indirects par inhibition de l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, soit la cholinestérase) ou au contraire antagonistes anticholinergiques qui les bloquent. Les applications thérapeutiques concernent essentiellement les récepteurs muscariniques.

Médicaments parasymphomimétiques

Il existe une double innervation sympathique et parasympathique pratiquement au niveau de tous les tissus. L'action de l'acétylcholine est donc ubiquitaire. Elle provoque schématiquement une bradycardie sinusale, une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire, une vasodilatation (par le biais du relargage d'une substance endogène vasorelaxante, l'EDRF) conduisant à une hypotension artérielle, une augmentation de toutes les sécrétions de l'organisme et une contraction de la musculature lisse (bronchique, vésicale, intestinale...).

■ Médicaments parasymphomimétiques directs

Ils sont peu nombreux et leurs utilisations sont limitées aux collyres antiglaucomeux (pilocarpine [Chibropilocarpine], acéclidine [Glaucostat]) et aux patchs transdermiques ou aux gommes à base de nicotine (Nicorette, Nicopatch) destinés au sevrage tabagique.

■ Médicaments parasymphomimétiques indirects : inhibition de l'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase est l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine. Ses inhibiteurs spécifiques renforcent donc les effets physiologiques de l'acétylcholine. Ils sont utilisés dans les atonies intestinale et vésicale postopératoires ou la myasthénie (pyridostigmine [Mestinon], néostigmine [Prostigmine]). Une recherche intensive est menée actuellement sur les agonistes cholinergiques agissant au niveau du système nerveux central. Cette direction découle du constat d'un déficit central prédominant en acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer et par la suite du rôle de l'acétylcholine dans les processus mnésiques. Les anticholinergiques centraux ont prouvé leur efficacité et permettent globalement de retarder d'un an l'évolution de la maladie. La tacrine (Cognex) a été le premier médicament inhibiteur des cholinestérases utilisé dans la maladie d'Alzheimer et n'est plus commercialisée depuis 2004. Deux nouvelles molécules, le donépézil (Aricept) et la rivastigmine (Exelon),

semblent avoir une meilleure tolérance hépatique (voir Fiche, page 141).

La maladie d'Alzheimer est une démence dégénérative qui peut s'évaluer par toute une batterie de tests neuropsychiques. Le Mini-Mental test peut se réaliser facilement lors d'une hospitalisation pour un suivi de l'évolution et la quantification du degré de détérioration des fonctions supérieures. Il consiste à tester l'orientation, l'apprentissage, l'attention et le calcul, le rappel des informations lors du même test, le langage et le dessin (démence légère si $< 23/30$, modérée si $< 15/30$ et sévère si $< 5/30$).

L'entourage et le personnel infirmier doit savoir faire face à l'agnosie du patient vis-à-vis de sa maladie : non conscience des troubles qui peuvent mettre en danger le patient lui-même.

L'apraxie lors des repas, de la toilette et de l'habillage nécessite une aide de plus en plus importante : l'infirmière peut aider le malade en mimant l'action attendue, en posant des questions sur la séquence attendue des gestes à réaliser. La répétition des gestes au quotidien est la meilleure des rééducations.

L'aphasie : il faut encourager le patient à entrer dans la discussion en favorisant un langage simple, mais pas infantile.

■ Médicaments parasympholytiques directs

Les principaux effets des antagonistes cholinergiques sont regroupés dans le tableau 12.5. Ils sont le plus souvent le résultat du « démasquage » des effets du système sympathique (figure 12.4).

Les antagonistes cholinergiques sont des antagonistes directs de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques. Le chef de file en est l'atropine. Les anticholinergiques sont spasmolytiques et antisécrétoires, modérément bronchodilatateurs (oxitropium bromure [Tersigar]; ipratropium [Arovent]). Sur le plan neurologique, ils peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson (trihexyphénidyle [Artane, Parkinane Lp]; bipéridène [Akineton]), notamment dans les formes tremblantes. Toutefois, s'ils sont très largement employés dans le traitement des syndromes extrapyramidaux dus aux neuroleptiques ; ils sont rarement choisis en première intention dans la maladie de Parkinson, compte tenu des effets indésirables observés, notamment chez

le sujet âgé sensible à cette classe (risque de rétention sur adénome prostatique, glaucome, confusion ...).

Ce risque de confusion est à prendre en compte chez le sujet âgé polymédiqué qui peut recevoir simultanément plusieurs médicaments dérivés de l'atropine pour des pathologies différentes (dyspepsie, impériosité urinaire ...). Les très nombreux spasmolytiques, antiscrétroires atropiniques sont trop souvent considérés à tort comme anodins (diphémanil [Prantal]; propanthéline [Probanthine]; N-butyl-hyoscine [Buscopan]; oxybutynine [Ditropan, Driptane]; dihexyvéline [Spasmodex]; prifinium bromure [Riabal]).

En l'absence de médicament



État d'équilibre au niveau de chaque tissu entre les effets des systèmes sympathique (Σ) et parasympathique ($p\Sigma$)

Blocage du système $p\Sigma$ = augmentation des effets du système Σ



Fig. 12.4 Effets du blocage parasympathique.

Tableau 12.5 Principaux effets des antagonistes cholinergiques.

Site	Action prédominante	Effet du blocage des récepteurs cholinergiques
Artérioles périphériques	Sympathique	Vasoconstriction
Veines	Sympathique	Dilatation, diminue le retour veineux
Cœur	Parasympathique	Tachycardie
Iris	Parasympathique	Mydriase
Tractus gastro-intestinal	Parasympathique	Constipation Diminution des sécrétions gastriques Spasmolytique
Vessie	Parasympathique	Rétention
Glandes salivaires	Parasympathique	Salive épaisse
Glandes sudoripares	Parasympathique	Diminution de la sécrétion sudorale
Système nerveux central	Parasympathique	Perturbation de la mémoire

POINTS CLES

1. ► La sélectivité bêta 1 ou bêta 2 est théorique et une perte relative de la sélectivité est observée dès lors que les doses administrées sont augmentées (exemple : tachycardie secondaire à l'administration d'agonistes bêta 2).

2. ► Les médicaments parasympatholytiques sont à manier avec prudence chez le sujet âgé très sensible aux effets atropiniques : attention aux associations de médicaments exerçant des effets secondaires atropiniques comme les psychotropes.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : propranolol (Avlocardyl)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 40 mg sécables; prendre de 1 à 4 comp par jour (dose à atteindre progressivement); – gélules 160 LP; – 1 prise par jour. Forme IV : Ampoule de 5 mL = 5 mg, à administrer en milieu spécialisé sous contrôle ECG et tensionnel, en intraveineuse très lente (1 mL/min).	Indications HTA, angor, cardiomyopathie obstructive, infarctus après l'épisode aigu, trouble du rythme, hyperthyroïdie, migraines, algies vasculaires de la face, tachycardie, palpitations émotionnelles (à prendre avant une situation de stress), prévention de rupture des varices œsophagiennes, troubles du rythme rapide. Efficacité – Équilibration de la TA, ralentissement de la fréquence cardiaque (FC), disparition sous traitement des douleurs thoraciques d'origine ischémique. – Surveiller : • la TA; • la FC. Tolérance – Clinique : • cardio-vasculaire : hypotension orthostatique (prendre la TA couché/debout), bradycardie (FC < 50/min), s'assurer de l'absence d'œdème et surveiller le poids; • pneumologique : gêne respiratoire sifflante (l'asthme est une contre-indication absolue); • digestive : nausées, gastralgies, anorexie; • psychiatrique : asthénie, dépression, impuissance, cauchemars; • glycémique : surveillance des glycémies capillaires chez le diabétique. – Paraclinique : ECG (bloc auriculo-ventriculaire [BAV]).
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – apprendre au patient à ne jamais interrompre brutalement le traitement car il existe un risque d'infarctus et de troubles rythmiques graves chez l'angoreux; – insister sur l'importance du suivi cardiologique (ECG, TA, FC); – enseigner au patient diabétique que les bêta-bloquants masquent les symptômes de l'hypoglycémie (d'où l'importance de la surveillance régulière des glycémies capillaires).	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES)

Antihypertenseurs d'action centrale : Clonidine (Catapressan)

Administration	Surveillance
- Cp à 0,15 mg. Posologie de 1 à 4 cp/j en deux prises, maxi 7/j. - HTA sévère : 3 à 4 ampoules/j IM ou IV. - En cas d'injection IM : 1 amp de 1 mL à répéter toutes les quatre heures en fonction de la clinique puis relais per os. - En perf IV 4 amp dans 500 mL de G5 % (= 1,2 µg/mL), possibilité d'injecter IV avec du sérum physiologique. - Indiqué dans le traitement d'attaque des urgences hypertensives et des HTA sévères. - Le tonus vagal est augmenté entraînant une bradycardie modérée. - Administration à dose progressive, diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale, donc contrôle de la créatinine avant instauration du traitement. - Ne pas interrompre brutalement le traitement. - Administration prudente chez le sujet âgé et chez les conducteurs de véhicule (sommolence).	Effets secondaires - syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement surtout à forte dose : rebond hypertensif, tachycardie, tremblements ; - digestifs : sécheresse de la bouche, constipation, gastralgies, nausées ; - cardiaques : palpitations hypotension orthostatique, bradycardie ; - rétention hydrosodée transitoire ; - somnolence.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

méthildopa (Aldomet)

Administration	Surveillance
- Cp à 250 mg x 2 ou 3/j pendant 48 h puis augmentation progressive des doses de préférence le soir toutes les 48 h pour atteindre 750 mg à 1,5 g/j (maxi 3g/j). - Indiqué dans le traitement d'attaque des urgences hypertensives et des HTA sévères. - Le tonus vagal est augmenté entraînant une bradycardie modérée.	Effets secondaires - neurologiques : syndrome parkinsonien, paralysie faciale ; - psychiques : cauchemars, perturbation de l'acuité mentale, états psychotiques ou dépressifs transitoires et réversibles ; - cardiovasculaires : aggravation d'un angor ; - digestifs : colite, langue saburrale ou noire, pancréatite ; - hépatiques : hépatite cytolytique aiguë, nécrose hépatocellulaire parfois mortelle ; - hématologiques : test de Coombs positif, aplasie médullaire ; - dermatologiques : réactions eczémateuses. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'antécédent d'hépatite médicamenteuse ou de maladie hépatique évolutive. Surveillance infirmière : bilan hépatique régulier, hématologique et de la tolérance clinique.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION
moxonidine (*Physiotens*)

Administration	Surveillance
- Cp à 0,2 ou 0,4 mg en une prise le matin, maxi 0,4 mg par prise et 0,6 mg/j. - Indiqué dans le traitement d'attaque des urgences hypertensives et des HTA sévères. - Une meilleure tolérance (moins de sécheresse buccale et de somnolence). - Il est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.	Effets secondaires - syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement surtout à forte dose : rebond hypertensif, tachycardie, tremblements ; - digestifs : sécheresse de la bouche, constipation, gastralgies, nausées ; - cardiaques : palpitations hypotension orthostatique, bradycardie ; - somnolence.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION
rilménidine (*Hypérium*)

Administration	Surveillance
- Cp à 1 mg en une prise le matin (maxi 1 cp/j). - Indiqué dans le traitement d'attaque des urgences hypertensives et des HTA sévères. - Une meilleure tolérance (moins de sécheresse buccale et de somnolence). - Il est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. - Administration à dose progressive, diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale, donc contrôle de la créatinine avant instauration du traitement. - Ne pas interrompre brutalement le traitement. - Administration prudente chez le sujet âgé et chez les conducteurs de véhicule (sommolence).	Effets secondaires - syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement surtout à forte dose : rebond hypertensif, tachycardie, tremblements ; - digestifs : sécheresse de la bouche, constipation, gastralgies, nausées ; - cardiaques : palpitations, hypotension orthostatique, bradycardie ; - insomnies ; - rétention hydrosodée transitoire.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION
tamsulosine (*Josir, Omix*)

Administration	Surveillance
- Cp à 0,4 mg x 1/j à la fin du petit déjeuner. - Indiqué en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate (manifestations gênantes avec signes obstructifs). - Contre-indiqué en cas d'hypotension orthostatique et en association avec d'autres alpha 1- bloquants.	Effets secondaires Liés à l'effet systémique vasculaire : - vasodilatation artérielle avec hypotension orthostatique dose-dépendante, parfois syncopale (il faut alors mettre en décubitus et réduire les posologies) ; - troubles digestifs : nausées diarrhées, gastralgies ; - rarement : palpitations, angor, tachycardie ; - éjaculation rétrograde dans 4,5 % des cas.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

prazosine (Minipress, Alpress LP)

Administration	Surveillance
- Cp à 1 mg et 5 mg - Débuter le traitement à 0,5 mg au coucher, puis augmenter très progressivement de 0,5 à 2,5 mg/semaine jusqu'à posologie efficace : • HTA : 2 à 20 mg/j en deux prises ; • insuffisance cardiaque : 4 à 20 mg/j en 3 à 4 prises ; • phénomène de Raynaud : 2 à 4 mg/j en deux prises ; • manifestations fonctionnelles de l'adénome de prostate : 1 à 2 mg/j en deux prises. - Cp à 2,5 mg et 5 mg pour l'Alpress LP à augmenter progressivement jusqu'à 5 à 10 mg/j. - Traitement à donner de façon fractionnée. - Indiqué en cas d'HTA mais également en cas d'insuffisance ventriculaire gauche, dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud et dans les manifestations fonctionnelles de l'adénome de prostate. - Il est contre indiqué en cas d'insuffisance cardiaque à débit augmenté, d'insuffisance cardiaque par embolie pulmonaire ou épanchement péricardique, l'angor non contrôlé. - Il est à utiliser prudemment chez le sujet âgé, coronarien, ou conducteur de véhicule. - Surveillance du poids et d'éventuels symptômes évocateurs d'angor.	Effets secondaires - hypotension orthostatique avec parfois perte de connaissance au début du traitement, tachycardie, palpitations ; - rétention hydrosodée avec prise de poids ; - risque d'aggravation d'un angor chez des patients non traités par un antiangoreux ; - céphalées, somnolence, troubles visuels, paresthésies ; - incontinence urinaire ; - congestion nasale.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

urapidil (Eupressyl, Mediatensyl)

Administration	Surveillance
- Gélules à 30 et 60 mg à la posologie de 120 mg/j en cas d'HTA et débiter à moitié dose chez le sujet âgé. - Forme injectable : ampoule de 25 mg/5 mL et 50 mg/5 mL. - En cas d'HTA sévère : injection IV de 25 mg à renouveler 5 min plus tard si besoin. - En cas d'inefficacité, il est possible de renouveler l'injection avec 50 mg, puis d'instaurer un traitement d'entretien à la seringue électrique de 9 à 30 mg/h pendant 7 jours max. - Pour la perfusion IV : ajouter 5 ampoules de 50 mg dans 500 cm³ de solution et pour la seringue électrique, ajouter 2 ampoules de 50 mg dans 50 cm³ de solution. - Indiqué en cas d'HTA - Les formes injectables sont indiquées en cas d'urgence hypertensive.	Effets secondaires - hypotension orthostatique avec parfois perte de connaissance en début de traitement ; - sueurs, céphalées, gastralgies, réaction cutanées allergiques ; - Réduire les posologies en cas d'insuffisance rénale.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

anticholinéserasiques utilisé dans la maladie d'Alzheimer : donépézil (*Aricept*)

Administration	Surveillance
- Cp à 5 et 10 mg. - Débuter à 5 mg pendant 6 semaines, puis passer à 10 mg/j. - Référence parmi les anticholinéserasiques pour le traitement des démences de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, cependant son effet spécifique est modeste (10 % des patients ont une amélioration clinique de courte durée). - Il ne retarde pas l'entrée en institution ni la perte d'autonomie chez les patients atteints d'une forme légère à modérément sévère.	Effets secondaires - troubles psychiques à type de syndrome dépressif ; - troubles sphinctériens ; - troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée ; - crampes ; - asthénie, anorexie, agitation - agressivité, vertiges - tremblement, maux de tête ; - cardiaques : troubles du rythme, syncope ; - déshydratation. Il existe de nombreuses interactions qui augmentent le risque d'effets indésirables et entraînent parfois le décès (anticholinergiques, AINS, théophylline). De plus, les patients souffrent de perte de mémoire et ont du mal à signaler les effets secondaires qui risquent de ne pas être pris en compte.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

rivastigmine (*Exelon*)

Administration	Surveillance
- Cp à 1 mg, 5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg et 6 mg à débiter par la dose minimum de 1,5 mg x 2/j puis augmentation par palier de 3 mg tous les 15 jours. - Maladie d'Alzheimer.	Effets secondaires - troubles psychiques à type de syndrome dépressif ; - troubles sphinctériens. Il existe de nombreuses interactions qui augmentent le risque d'effets indésirables et parfois le décès (anticholinergiques, AINS, théophylline).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION

galantamine (*Réménil*)

Administration	Surveillance
- Cp à 4 mg, 8 mg, 12 mg et solution buvable à 4 mg/mL. - Maladie d'Alzheimer.	- Effets secondaires comparables - La mémantine (<i>Ebixa</i>) utilisée dans la maladie d'Alzheimer n'est pas un anticholinéserasique, mais un antagoniste des récepteurs NMDA qui expose aussi à de nombreuses interactions médicamenteuses. L'efficacité de médicaments anti-Alzheimer étant modeste, de courte durée et leurs effets secondaires nombreux, il convient de réévaluer régulièrement l'intérêt de poursuivre le traitement.

Antiépileptiques

Il faut bien distinguer le traitement de la crise convulsive, pour lequel on utilise le plus souvent des benzodiazépines par voie injectable (clonazépam [Rivotril]), du traitement antiépileptique proprement dit qui vise à diminuer le nombre de crises épileptiques, voire à les supprimer.

Physiopathologie de l'épilepsie et modes d'action des antiépileptiques

Physiopathologie

Lors d'une crise d'épilepsie, il existe une activité excessive et hypersynchrone d'une population de neurones de la substance grise cérébrale (cortex). Elle résulte d'un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs et excitateurs de la synapse.

Le principal système inhibiteur contrôlant l'excitabilité neuronale est l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) qui est un neurotransmetteur ubiquitaire (30 à 40 % des synapses corticales). On lui connaît deux récepteurs : le récepteur GABA-A couplé à un canal chlore et modulé par les barbituriques et les benzodiazépines (l'entrée de chlore dans la cellule entraîne une hyperpolarisation) et un récepteur GABA-B réalisant une inhibition présynaptique qui limite la libération des acides aminés excitateurs. Les autres substances endogènes inhibitrices sont l'adénosine et la glycine.

On connaît deux acides aminés excitateurs dont les effets s'opposent à ceux du GABA : le glutamate et l'aspartate.

Principaux modes d'action des antiépileptiques

Les antiépileptiques entraînent deux effets, en bolus IV puis 50 mg/5 min) sous surveillance

Le renforcement de l'inhibition GABAergique :

- en augmentant la concentration de GABA physiologique par blocage de sa dégradation par désamination (acide valproïque [Dépakine], vigabatrin [Sabril]);
- en se liant aux récepteurs GABA (progabide [Gabrène], gabapentine [Neurontin]);
- en augmentant l'affinité du GABA par modulation de son site (benzodiazépines-barbituriques);
- en inhibant la recapture du GABA (tiagabine [Gabitril]).

La diminution de l'excitabilité membranaire :

- par un effet de type antiarythmique IB (phénytoïne [Di-Hydán]);
- par un effet agoniste des récepteurs à l'adénosine (carbamazépine [Tégréto]);
- en diminuant la libération de glutamate (lamotrigine [Lamictal]).

La crise d'épilepsie se caractérise par des convulsions répétées, une perte de connaissance, la morsure de langue, une perte d'urine, une amnésie post-critique et notion de courbature au réveil. Lors d'une crise d'épilepsie, il est illusoire de vouloir mettre le malade en position latérale de sécurité, voire délétère ; en revanche, il faut libérer les voies aériennes supérieures (aspiration et canule de Guédel) et administrer 1/2 ampoule à 2 mg de Rivotril en IV lente, renouvelable 5 minutes plus tard (penser à la voie sublinguale si la voie IV est impossible). En principe il faut débuter immédiatement un antiépileptique d'action prolongée tel que le Dilantin 18 mg/kg ou du Gardénal 10 mg/kg. Une surveillance ECG par un électrocardiogramme et par la mesure de la pression artérielle et de l'état de conscience est nécessaire. Si l'état de mal se prolonge au-delà de 50 minutes il est dit réfractaire et nécessite une anesthésie générale (intubation-ventilation) par du Pentothal (5 mg/kg hémodynamique).

TRAITEMENT DE LA CRISE PAR LE CLONAZÉPAM (RIVOTIL), FAMILLE DES BENZODIAZÉPINES

– Ampoule 1 mL = 1 mg ; gouttes : 1 gte = 0,1 mg ; cp sécable à 2 mg.
 – Par voie IV administrer IV ou IM 1 à 2 mg progressivement 0,1 mg/kg.
 – La voie IV nécessite un matériel de réanimation respiratoire à proximité.
 – Action rapide.

– Traitement de la crise d'épilepsie, état de mal épileptique sous toutes ses formes (trois crises successives sans reprise de la conscience ou activité épileptique durant plus de 5 à 10 minutes).
 – Les benzodiazépines ont un effet anticonvulsivant, anxiolytique, et myorelaxant.
 – Elles s'utilisent aussi dans le *délirium tremens* et le sevrage alcoolique (diazépam, Valium)

Effets secondaires :

– Dose-dépendantes : somnolence, difficultés de concentration, hypotonie, confusion mentale, sensations ébrieuse et parfois excitation.
 – Possible hypersécrétion bronchique (clonazépam).

Autres antiépileptiques de la famille des benzodiazépines

diazépam	Valium Roche	
Voie IV lente ou IM 10 à 20 mg, voie rectale 0,5 mg/kg chez l'enfant.	Mêmes indications	Mêmes effets secondaires
clobazam	Urbanyl	
5 à 10 mg x 3/j.	En association avec le traitement de fond.	Même effets secondaires.

Il faut rechercher le facteur déclenchant. La gravité de l'épilepsie tient au risque traumatique, parfois mortel des crises elles-mêmes ainsi qu'à la souffrance cérébrale engendrée.

L'état de mal peut revêtir des formes atypiques ; il est alors nécessaire de faire pratiquer un EEG et des test thérapeutiques.

Les examens paracliniques reposent sur l'EEG (figures paroxystiques : pointes, pointes-ondes) et le scanner à la recherche d'un processus expansif intracrânien.

Principaux effets indésirables et interactions des antiépileptiques

Les antiépileptiques possèdent tous une marge étroite entre les doses actives et toxiques et les effets indésirables sont nombreux.

Phénobarbital (Gardénal, Aparoxal)

Le phénobarbital est sédatif, déprimeur respiratoire. Il entraîne une pharmacodépendance physique et psychique et des syndromes de sevrage en

cas d'arrêt brutal. Il est inducteur enzymatique et est donc capable d'inactiver de nombreux traitements coprescrits (contraception orale, anticoagulants oraux...).

Il est responsable d'effets indésirables graves comme des photosensibilisations et des syndromes de Lyell (éruption bulleuse étendue réalisant une épidermolyse de très mauvais pronostic : le risque infectieux et les pertes plasmatiques nécessitent le transfert dans un service de soins aux grands brûlés). Au long cours, il donne des capsulites rétractiles de l'épaule, des acnés invalidantes, des rachitismes et des anémies mégaloblastiques par carence en folates. Il faut administrer de la vitamine K aux femmes enceintes 1 mois avant la date présumée de l'accouchement en prévention des hémorragies du nouveau-né à sa naissance et pendant 1 mois suivant la naissance.

Carbamazépine (Tégréto)

Ce médicament entraîne des effets de type parasympatholytique, des diplopies, des effets hématologiques et des rétentions hydrosodées par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH).

Il est, comme le phénobarbital, inducteur enzymatique.

Phénobarbital (Di-Hydral)

On retrouve, au premier rang des effets neurologiques, des vertiges et des nystagmus ainsi qu'une sédation. Ce médicament est mal supporté sur le plan cutané : érythèmes polymorphes, gingivites hypertrophiques. Ces dernières peuvent être évitées en exigeant des malades un **brossage dentaire quotidien**. Il entraîne également des accidents hématologiques et des intolérances digestives.

Il est, comme le phénobarbital, inducteur enzymatique. Ses biotransformations hépatiques sont saturées aux concentrations thérapeutiques, d'où un risque rapide de surdosage en cas d'association.

Acide valproïque (Dépakine)

(voir Fiche, page 160)

Ce médicament est mieux toléré que les précédents et n'est pas inducteur enzymatique. En revanche, il est très lié aux protéines sanguines et potentialise, par compétition sur ces protéines, d'autres médicaments qui y sont fixés (AVK, sulfamides hypoglycémisants ...).

On note principalement des effets digestifs, des prises de poids, des alopecies, des hépatites aiguës (rares mais graves), des tremblements.

Antiépileptiques les plus utilisés (adultes)

Diazépam (Valium)	- Indiqué pour toute épilepsie. - Cp à 5 mg, 10 mg. - Gouttes : 1 mg = 3 gttes. - Ampoule 2 mL = 10 mg pour voie IV ou IM.	- 5 à 20 mg/j. - Voie IVL ou IM 10 à 20 mg. - Voie rectale par canule montée sur une seringue 10 mg.
Clonazépam (Rivotril)	- Indiqué pour toute épilepsie. - Cp sécale à 2 mg ; gouttes à 0,1 mg/goutte ; ampoule pour voie IV ou IM.	- 0,1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises voie IVL ou IM 1 à 2 mg x 4-6/j.
Phénobarbital (Gardénal, Aparoxal)	- Indiqué pour toute épilepsie sauf petit mal. - Cp à 10 mg, 50 mg, 100 mg. - Flacon à 40 mg, 200 mg.	- 2-3 mg/kg/j en inj SC, IVL, IM en 1-2 inj/j à la dose de 10 mg/kg/j.
Phénytoïne (Di-Hydral, Dilantin)	- Indiqué pour toute épilepsie sauf petit mal. - Cp à 100 mg. - Dilantin (réservé aux hôpitaux) flacon à 250 mg.	- 2-6 mg/kg/j en 1 ou 2 prises perf IV sous ECG continu sans dépasser 50 mg/min (250 mg/5 min), dose de charge 8-18 mg/kg avec dose d'entretien à 3-10 mg/kg/j.
Carbamazépine (Tégrétol, Tégrétol LP)	- Indiqué pour le grand mal et l'épilepsie temporale. - Cp à 200 mg ; sirop à 100 mg/mesure.	- 10-15 mg/kg/j à augmenter progressivement par paliers tous les 4-5 jours pendant les repas.
Acide valproïque (Dépakine)	- Indiqué pour toute épilepsie. - Solution buvable 200 mg/mL. - Cp 200 mg gastro-résistant. - Sirop 200 mg/mesure.	- 20-30 mg/kg/j en 2-3 prises au repas.
Éthosuximide (Zarontin)	- Indiqué pour le petit mal. - Caps à 250 mg sirop.	- 20 mg/kg/j à doses progressive en 1 à 2 prises aux repas.

Antiépileptiques récents

De nouveaux médicaments antiépileptiques sont disponibles en France, de mécanisme similaire aux médicaments précités ou inconnu qui répondent aux résistances se développant chez certains patients. Ils sont en général efficaces sur les crises

partielles. Ces médicaments ne sont pas dépourvus d'effets indésirables : les plus fréquents sont des manifestations paranoïdes ou des dépressions et des anomalies du champ visuel (chez un patient sur trois) avec le vigabatrin (Sabril), des accidents cutanéo-muqueux à type de rashes ou d'éruptions bulleuses, des diplopies et des verti-

Hidden page

La contraception orale est inactivée par les anti-épileptiques inducteurs enzymatiques.

La contraception orale est possible et efficace avec : *Neurontin*, *Lamictal*, *Keppra* et *Épitolmax* (posologie < 200 mg/j).

Dans le cas de traitement de longue durée avec la phénytoïne (*Di-Hydan*), ou le phénobarbital (*Gardénal*), l'adjonction de vitamine D est nécessaire (chez l'enfant pour la prophylaxie du rachitisme) et d'acide folique pour l'anémie.

Définition. Un médicament tératogène, lorsqu'il est administré chez la femme enceinte, provoque des malformations embryonnaires.

Une surveillance particulière concerne le *Lamictal* et son risque allergique potentiellement grave (survenue dans les 8 semaines après le début du traitement, parfois plus) : importance de l'éducation du patient qui doit être informé de ce risque et de la nécessité d'arrêter le traitement en cas de manifestations allergiques (gravité alors corrélée à la poursuite du traitement). Une benzodiazépine « de secours » peut alors être administrée.

Le *Sabril* présente un risque de toxicité rétinienne qui doit être dépisté régulièrement par un champ visuel.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer des dosages sériques avec les nouveaux anti-épileptiques, sauf pour le *Trileptal* (bilan hépatique et ionogramme sanguin pour l'hyponatémie très fréquemment observée).

La prévention

Elle repose sur l'éducation du patient notamment en le responsabilisant, sur son hygiène de vie qui est primordiale (consommation d'alcool, aspect délétère d'une dette de sommeil, importance de la tenue d'un carnet de surveillance évaluant la fréquence des crises), sur les conduites à risque (conduite automobile, pratique de certains sports à risque tels que la plongée sous-marine, l'alpinisme, les jeux vidéo) en insistant sur la vie socio-professionnelle qui doit être la plus normale possible.

La régularité de la prise des médicaments doit être vérifiée et toute crise doit être signalée et prise en charge. Un sevrage thérapeutique peut être discuté après 3-4 ans sans crise si des conditions professionnelles et familiales le permettent.

Antiparkinsoniens

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative (la plus fréquente en neurologie) associant à des degrés variables une akinésie, une hypertonie musculaire, un tremblement de repos, des troubles de la marche et de l'équilibre. La maladie de Parkinson est associée à une destruction des neurones dopaminergiques entraînant un déficit en dopamine qui induit un excès d'acétylcholine.

Au début de la maladie, l'abstention thérapeutique est possible s'il n'y a pas de gêne fonctionnelle trop invalidante.

Lorsque les premiers tremblements apparaissent, un traitement anticholinergique est possible mais dès que le tableau s'aggrave avec des signes d'akinésie et d'hypertonie, le traitement fait alors appel aux agonistes dopaminergiques.

Médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson (voir aussi tableau des antiparkinsoniens)

Agonistes dopaminergiques mineurs (<i>Mantadix</i>)	Inhibiteur du catabolisme de la dopamine (<i>Déprényl</i> , <i>Otraseil</i>)	Lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase (<i>Modopar</i> , <i>Sinémet</i> , <i>Stalévo</i>)	Agonistes dopaminergiques majeurs (<i>Parlodel</i> , <i>Réquip</i>)
Anticholinergiques (<i>Artane</i> , <i>Leptecure</i> , <i>Akinéton LP</i>)	Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, lisuride (<i>Dopergine</i> , <i>Arolac</i> , <i>Célanse</i>)		Agonistes dopaminergiques injectable, apomorphine chlorhydrate (<i>Apokinin</i>)

antiparkinsonien inhibiteur de la COMT (= catéchol-O-méthyltransférase) (*Comtan*)

Hidden page

sement cela s'accompagne alors d'une diminution des performances motrices. La conduite à tenir consiste à diminuer les doses et/ou à fragmenter les doses, rapprocher les prises, ajouter un agoniste, de la Sélégine, utiliser des formes prolongée, diminuer l'apport de protéides lors des prises de L-dopa, utiliser la forme dispersible du Modopar ou utiliser un inhibiteur de la recapture de la dopamine (Comtan).

En cas d'échec des mesures précédentes, on peut avoir recours à l'apomorphine (Apokinin) en auto-injection sous-cutanée en cas de blocage (1-2 mg/inj). Il est possible d'utiliser une pompe en milieu hospitalier seulement.

Surveillance infirmière

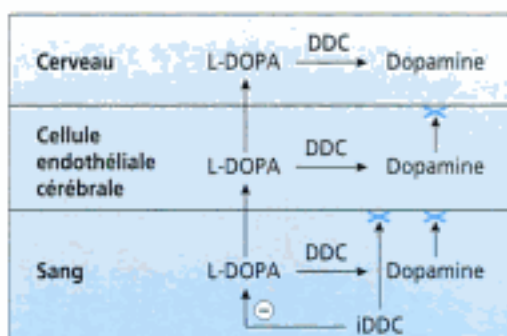
Il faut bien expliquer au patient et à la famille à quoi ressemblent les mouvements anormaux, qui sont des signes de surdosage. Ne pas administrer chez ces patients de la vitamine B₆ qui inactive les effets de la L-dopa, ni de neuroleptiques qui sont des antagonistes dopaminergiques. Les médicaments à base de lévodopa se prennent à distance des repas (1/2 h avant). Les gélules et les comprimés de Modopar et de Sinémet ne doivent pas être mâchés, ni écrasés, ni sucés. Les formes dispersibles sont pratiques lorsque des troubles de déglutition apparaissent (administration dans les 30 minutes après dissolution).

En cas d'intervention chirurgicale il ne faut pas oublier de vérifier que la prise de lévodopa a été arrêtée en raison du risque d'arythmie lors de l'association avec les anesthésiques généraux.

Les conseils au patient sous traitement : bien informer le patient des modalités de prise des médicaments (horaires et fractionnement). Donner une feuille de surveillance des effets « on-off ». Conseiller au patient une activité physique régulière et une alimentation équilibrée pour éviter l'amaigrissement.

Agonistes dopaminergiques

Des agonistes dopaminergiques spécifiques des récepteurs de type D₂, impliqués dans le syndrome extrapyramidal, ont été commercialisés : bromocriptine (Parlodel), lisuride (Dopergine), ropinirole (Requip), pergolide (Celance). Leurs effets sont identiques à ceux de la L-Dopa. On a décrit avec les agonistes dopaminergiques des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine au cours de l'activité quotidienne, rares mais très invalidants, survenant



DDC : dopadécarboxylase

IDDC : inhibiteur de la dopadécarboxylase

Fig. 13.1 Transfert de la L-Dopa.

souvent sans prodromes et imposant de limiter la conduite automobile ou les activités dangereuses.

L'apomorphine, agoniste D₁/D₂ est autoadministrable en seringue SC et permet de débloquer rapidement les syndromes on/off très invalidants.

Le piribédil (Trivastal) est particulièrement efficace sur le tremblement.

L'amantadine (Mantadix) est un agoniste dopaminergique qui, en plus, a la propriété d'augmenter la libération de dopamine endogène. Il exerce des effets psychostimulants entraînant des insomnies et il faut essayer d'administrer la dernière prise journalière avant 17 heures.

Définition. Le syndrome on/off est la fluctuation des performances motrices qui apparaît au bout de quelques mois de traitement par la Dopa, qui fait alterner brusquement des périodes de blocage très invalidant, pendant lesquelles le patient ne peut plus bouger, et des périodes de mobilité normale, entachées ou non de mouvements anormaux involontaires.

Potentialisateurs de la Dopa – IMAO sélectif sélégine (Déprényl)

La sélégiline (Déprényl) est un inhibiteur de la monoamine-oxydase B qui dégrade normalement la dopamine libérée au niveau de la synapse. Il exercerait par ailleurs une action neuroprotectrice et antioxydante. Cette molécule est souvent utilisée au début de la maladie pour retarder l'administration des autres médicaments.

Lorsqu'elle est associée à la lévodopa, elle améliore les fluctuations d'activité pour 50 % des parkinsoniens et renforce ainsi son activité mais

Hidden page

Tableau 13.1 Classification des médicaments hypnotiques et anxiolytiques.

Hypnotiques		Anxiolytiques	
Benzodiazépines		Benzodiazépines	
demi-vie longue (> 20 h)	nitrazépam (<i>Mogadon</i>)	demi-vie intermédiaire (5-24 h)	bromazépam (<i>Lexomil</i>) alprazolam (<i>Xanax</i>)
demi-vie intermédiaire (5-20 h)	loprazolam (<i>Havlane</i>) lormétazépam (<i>Noctamide</i>) témazépam (<i>Normison</i>) estazolam (<i>Nuctalon</i>)		oxazépam (<i>Séresta</i>) lorazépam (<i>Témesta</i>) clotiazépam (<i>Vétran</i>)
demi-vie courte (2-5 h)	triazolam (<i>Halcion</i>)	demi-vie longue (> 24 h)	ciorazépate (<i>Tranxène</i>) prazépam (<i>Lysanxia</i>) loflazépate (<i>Victan</i>) nordazépam (<i>Nordaz</i>)
Imidazopyridines	zolpidem (<i>Stilnox</i> , <i>Isadal</i>)		diazépam (<i>Novazam</i> , <i>Valium</i>) clobazam (<i>Urbanyl</i>)
Cyclopyrrolones	zopiclone (<i>Imovane</i>)		chlordiazépoxide (<i>Librax</i>)

EN CAS DE SURDOSAGE, on emploie en réanimation un antagoniste spécifique des benzodiazépines, le flumazénil (*Anexate*).

Rappelons qu'il n'y pas lieu d'associer deux benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques, ni de coprescrire un anxiolytique et un hypnotique.

Autres anxiolytiques

Carbamates

Le méprobamate (*Équanil*) et le fébarbamate (*Atrium*) sont quelquefois utilisés chez l'éthylique. Ils entraînent des effets indésirables nombreux et graves : agranulocytoses, crises de porphyrie, chocs en cas de surdosage. Ils sont inducteurs enzymatiques (problèmes d'interactions) et entraînent des

sevrages encore plus marqués que ceux des benzodiazépines.

Antihistaminiques sédatifs

Le plus couramment prescrit est l'hydroxyzine (*Atarax*) ; il n'entraîne pas de dépendance, ni de syndrome de sevrage.

Buspironne (*Buspar*)

Elle est anxiolytique sans être sédatrice et n'entraîne pas de troubles mnésiques. Son mécanisme d'action est sérotoninergique (agoniste partiel des récepteurs de la sérotonine 5HT_{1A}). Les effets indésirables sont gastriques. Elle est moins employée que les benzodiazépines car son efficacité est inconstante.

Antidépresseurs-thymorégulateurs

Classification des antidépresseurs

(voir *Fiches*, pages 163, 165 et 166)

On considère qu'il existe dans la dépression un certain degré de déplétion cérébrale en monoamines. Les antidépresseurs sont des médicaments qui sont psycho-analéptiques ou stimulants. Ils augmentent la concentration des monoamines neurotransmettrices dans la fente synaptique par différents moyens (augmentation de la libération, inhibition de la recapture, inhibition de la dégradation) et sont plus ou moins spécifiques d'une neuroamine.

Il existe différents états dépressifs :

- épisode dépressif majeur isolé ;
- épisode maniaque isolé ;
- trouble dépressif récurrent ;
- trouble affectif bipolaire (psychose maniaco-dépressive classique) ;
- trouble bipolaire type II (récurrence d'épisodes dépressifs et hypomaniaques sans épisodes maniaques) ;
- trouble de l'humeur persistant type cyclothymie ;
- trouble de l'humeur persistant type dysthymie ;
- trouble dépressif récurrent bref.

Classiquement les dépressions sont plus marquées chez les femmes mais les troubles bipolaires auraient un *sex-ratio* voisin de 1.

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une tristesse de l'humeur, une diminution globale du niveau d'activité, une perte d'intérêt, un ralentissement psychomoteur et des troubles du sommeil. Les symptômes sont présents depuis au moins deux semaines.

L'épisode maniaque se caractérise par une élévation de l'humeur, une euphorie, une hyperactivité, une réduction du besoin de sommeil, une logorrhée et une augmentation de l'estime de soi. L'hypomanie est une forme atténuée de manie. 30 % des états maniaques seraient des états mixtes.

Le but du traitement est d'induire une rémission (traitement d'attaque), puis de consolider cet état (traitement de consolidation).

La durée du traitement pour guérir un épisode dépressif est de 6 mois (attaque et consolidation).

En général, le traitement se fait en ambulatoire. Une hospitalisation s'impose en cas de risque suicidaire élevé (risque à évaluer chez le déprimé). Dans les formes délirantes une hospitalisation sous contrainte est alors parfois nécessaire.

Actuellement tous les antidépresseurs commercialisés ont l'AMM pour l'indication épisode dépressif majeur. Aucune étude n'a pu montrer la supériorité d'une molécule sur l'autre. En cas de grossesse, on fait appel aux tricycliques.

L'association systématique d'un anxiolytique afin de prévenir la levée d'inhibition est très contestée. En revanche, en cas de dépression délirante, il faut associer un neuroleptique.

L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait après 3-4 semaines correspondant au délai d'action du médicament. Le patient doit en être prévenu.

Les effets secondaires dépendent des molécules ; les nouvelles molécules sont en général mieux tolérées que les tricycliques. L'effet indésirable majeur est la prise de poids qui peut influencer sur l'observance.

Un soutien psychothérapique va de paire avec le traitement et permet de limiter les séquelles psychologiques (baisse d'estime de soi, anxiété, phobies) de la dépression. Les psychothérapies cognitivo-comportementales et interpersonnelles sont celles dont l'efficacité est la plus documentée dans le traitement de la dépression. Les psychothérapies sont réservées aux formes graves résistantes au traitement avec risque suicidaire élevé ou menaçant le pronostic vital (catatonie).

75 % des malades rechutent dans l'année qui suit un arrêt prématuré du traitement.

Cette schématisation des mécanismes d'action nous permet la classification présentée dans le tableau 13.2.

Tableau 13.2 Classification des médicaments antidépresseurs.

Nom de spécialité	DCI	Dose journalière	Nom de spécialité	DCI	Dose journalière
1. TRICYCLIQUES : ACTION NORADRÉNERGIQUE PRÉDOMINANTE			3. ANTIDÉPRESSEURS NON IMIPRAMINIQUES, NON IMAO		
<i>Psychostimulants ou désinhibiteurs</i>			<i>Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS)</i>		
Kinupril	quinupramine	7,5 à 15 mg	Derogat	paroxétine	20 à 50 mg
Pertofran	désipramine	100 à 200 mg	Floxyfral	fluvoxamine	100 à 300 mg
<i>Intermédiaires</i>			Prozac	fluoxétine	20 à 60 mg
Anafranil	clomipramine	25 à 100 mg	Séropram	citalopram	20 à 60 mg
Prothiaden	dosulépine	75 à 200 mg	Zoloft	sertraline	50 à 100 mg
Tofranil	imipramine	40 à 150 mg	<i>Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</i>		
<i>Sédatifs</i>			Ixel	minalcipran	100 mg
Défanyl	amoxapine	50 à 200 mg	Effexor	venlafaxine	75 à 150 mg
Élavil	amitriptyline	25 à 150 mg	<i>Inhibiteurs de recapture de la dopamine</i>		
Insidon	opipramol	150 à 250 mg	Survector	amineptine	100 à 200 mg
Laroxyl	amitriptyline	25 à 100 mg	<i>Inducteur de recapture de la sérotonine</i>		
Ludiomil	maprotiline	50 à 150 mg	Stablon	tianeptine	25 à 37,5 mg
Quitaxon	doxépine	50 à 150 mg	<i>Autres mécanismes</i>		
Sinéquan	doxépine	50 à 100 mg	Athymil	miansérine	30 à 60 mg
Surmontil	trimipramine	50 à 100 mg	Norset	mirtazapine	15 à 45 mg
2. INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE			Clédial	médifoxamine	10 mg
<i>IMAO classiques non sélectifs</i>			Conflictan	oxaflozane	15 à 30 mg
Marsilid	iproniazide	50 à 150 mg	Ludiomil	maprotiline	50 à 150 mg
<i>IMAO sélectifs de la MAO A</i>			Vivalan	viloxazine	150 à 300 mg
Humoryl	toloxatone	600 mg			
Moclamine	moclobémide	300 à 600 mg			

Effets indésirables et surveillance des antidépresseurs

Effets indésirables

Les effets indésirables des antidépresseurs sont nombreux et dépendent de la classe considérée et du pouvoir plus ou moins sédatif de la molécule. Les antidépresseurs les plus sédatifs entraînent asthénie, somnolence et confusion (en particulier chez les sujets âgés).

Les effets de type parasympatholytique, majeurs au début du traitement (sécheresse buccale, constipa-

tion, hypotension orthostatique, dysurie, troubles de l'accommodation, tremblement, dysarthrie) ainsi que les prises de poids sont beaucoup plus fréquents avec les tricycliques qu'avec les autres antidépresseurs. Ils nécessitent parfois l'adjonction de correcteurs (Surfalem S 25, Hept-A-Myl, Avlocardyl).

Mais, avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), on observe des hyponatrémies, des effets digestifs, des pertes pondérales, des céphalées et des troubles sexuels.

Les poussées hypertensives sur fond d'hypotension artérielle sont le fait des IMAO non spécifiques qui possèdent de nombreux risques d'interactions médicamenteuses graves et nécessitent des règles

diététiques strictes excluant la tyramine (fromages fermentés, bananes, foie, bière, vin...). Ils ne devraient plus être utilisés.

Par ailleurs, tous les antidépresseurs abaissent le seuil convulsif et peuvent déclencher des crises d'épilepsie.

■ Interactions avec d'autres médicaments

Il y a risque d'addition d'effet déprimeur du SNC lorsque l'on associe les psychotropes entre eux. Dans le cas des tricycliques, il faut éviter l'association à d'autres molécules parasympatholytiques. Les ISRS sont susceptibles de potentialiser de nombreux médicaments (en inhibant leurs biotransformations hépatiques). Ces interactions sont à étudier au cas par cas.

L'association des ISRS aux IMAO ou au sumatriptan peut entraîner un syndrome sérotoninergique évoquant le syndrome malin des neuroleptiques et pouvant être mortel.

■ Antidépresseurs

Les antidépresseurs ne sont pas réservés à la dépression. On les utilise en traitement du trouble obsessionnel compulsif (TOC) (*Anafranil* — voir **Fiche, page 164** —, ISRS), des attaques de panique, des phobies sociales (IMAO), de l'éjaculation précoce et de l'énurésie (*Tofranil*).

■ Risques et contre-indications

Un risque de suicide existe en début de traitement car l'efficacité n'est obtenue qu'au bout d'un mois avec les tricycliques, quinze jours avec les ISRS; ce risque est limité par un bon encadrement psychologique du patient et, dans certains cas, par l'adjonction de benzodiazépines au début du traitement.

Les effets indésirables surviennent plus fréquemment chez certains patients: par exemple, il convient d'être extrêmement vigilant avec les sujets âgés qui développeront plus volontiers des hyponatrémies lors de la prise d'ISRS ou des hypotensions lors de la prise de tricycliques. Or ces deux effets indésirables sont susceptibles d'entraîner des chutes et des fractures du col du fémur. Les épisodes confusionnels chez le sujet âgé doivent également faire rechercher la prise d'antidépresseurs car ils peuvent signer un effet parasympatho-

lytique dose-dépendant qui cédera en diminuant les posologies.

Les éléments de surveillance comprennent une évaluation:

- du niveau d'anxiété;
- de l'humeur;
- du sommeil;
- de la reprise des activités et de la vie sociale;
- du degré des sentiments de culpabilité et de douleur morale;
- d'une éventuelle rechute dépressive, d'un virage de l'humeur ou d'une levée d'inhibition avec risque suicidaire nécessitant alors la prescription d'un traitement sédatif et une hospitalisation.

Régulateurs de l'humeur

Ce sont des médicaments destinés à stabiliser l'humeur, utilisés dans la prophylaxie de la psychose maniaco-dépressive et parfois en traitement curatif de la dépression résistante ou récurrente.

La classification internationale DSM-IV définit le trouble bipolaire ou psychose maniaco-dépressive comme une alternance d'états dépressifs de gravité mélancolique et d'états euphoriques maniaques séparés par des intervalles libres.

Le traitement fait appel à des antiépileptiques (divalproate [*Dépakote*], carbamazépine [*Tégréto*]) et les sels de lithium dont le maniement est bien codifié. C'est un psychiatre qui en général pose l'indication et instaure le traitement thymorégulateur. Son avis est le plus souvent demandé.

Les sels de lithium et l'acide valproïque sont les produits dont l'efficacité est la plus documentée dans le traitement des épisodes maniaques. Les sels de lithium sont d'autant plus efficaces que la manie est modérée, non délirante et lorsque le sujet a fait peu d'épisodes antérieurs. Les autres thymorégulateurs (*Tégréto*, *Dépakote*, *Dépakide*) sont proposés en cas de résistance au lithium. Les anticonvulsivants seraient plus efficaces que le lithium en cas d'état mixte chez des patients avec des cycles rapides (manie-dépression).

Les thymorégulateurs ont un délai d'action de 1 à 2 semaines; pour obtenir une amélioration clinique

que plus rapide, on peut associer des benzodiazépines ou des neuroleptiques (*Témesta*, *Valium*, *Nozinan*).

La durée du traitement est fonction des antécédents du patient ; lors d'un premier épisode. La durée du traitement peut être de 6 mois mais de plus en plus souvent il est poursuivi à visée préventive.

■ Spécialités à base de lithium-dosage plasmatique

Le carbonate de lithium (*Téralithe*) est employé en première intention préférant les formes à libération prolongée. Un bilan somatique est nécessaire avant instauration du traitement :

NFS, bilan hépatique, TSH, ionogramme sanguin, bêta-HCG chez la femme en âge de procréer, créatinine, protéinurie des 24 h si la bandelette urinaire est positive (l'évaluation de la fonction rénale est un préalable avant toute mise sous lithium, car en cas d'insuffisance rénale, il existe un risque de surdosage et d'intoxication pouvant être fatal), ECG et EEG. La posologie est surveillée par le dosage sérique de la lithiémie que l'on maintient entre 0,5 et 1 mEq/L ; elle est pratiquée le matin, à jeun, 12 heures après la dernière prise.

Les contre-indications sont l'insuffisance rénale, la prise de salidiurétique, et le premier trimestre de grossesse.

PHARMACOLOGIE

NORMOTHYMIQUE OU THYMORÉGULATEUR : carbonate de lithium (*Téralithe*, *Neurolithium*)

DCI	Médicaments
Cp à 250 mg, cp à 400 mg LP pour le <i>Téralithe</i> et ampoule à 5 et 10 mL	Indiqué en cas de crise maniaque et hypomaniaque, en prévention des épisodes maniaque-dépressifs et des troubles schizo-affectifs Posologie à doses progressives : 2 cp/j en deux prises aux repas, puis augmentation par palier de 1/2 cp. Traitement curatif en ampoule : 3 amp/j en 2 prises et 2 amp/j en 2 prises en cas de traitement préventif.

■ Surveillance infirmière

En règle générale, les états maniaques sont pris en charge à l'hôpital, (hospitalisation classique ayant un caractère sécurisant et diminuant l'anxiété) ou à la demande d'un tiers ou d'office (en cas de refus de soins). Dans les états maniaques, en raison du risque majeur de dépenses excessives, il faut envisager une mesure de protection des biens (sauvegarde de justice).

Les effets indésirables du lithium sont dose-dépendants et réversibles. Par ordre de toxicité croissante, les signes de surdosage sont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des vertiges, une diarrhée, des myoclonies, une ataxie, un nystagmus, puis un syndrome confusionnel et une déshydratation avec oligurie. L'évolution se fait vers l'anurie et le coma. Au moindre doute de surdosage, il faut vérifier la lithiémie. L'intoxication au lithium est une urgence et se caractérise par des tremblements, des céphalées, une dysarthrie un syndrome cérébelleux et un coma.

Il existe des effets plus tardifs : prise de poids (> 10 kg), syndrome polyurie/polydypsie et des dysthyroïdies qui imposent l'arrêt du traitement.

Il faut éviter une déplétion sodée, c'est-à-dire les diurétiques de l'anse et les régimes désodés.

L'évaluation psychosociologique et le statut socio-professionnel permettent d'évaluer le profil de la qualité de l'observance du traitement.

L'établissement d'une alliance thérapeutique avec le patient est indispensable pour la qualité du suivi et de l'observance. Le patient doit être informé des objectifs du traitement, de l'importance des prises régulières de médicaments et de la durée du traitement (longue en générale). Il faut informer le patient des effets indésirables et des signes annonciateurs d'un surdosage. Le patient doit connaître les prodromes d'une décompensation maniaque-dépressive. Il faut éduquer le patient sur le caractère essentiel de l'hygiène de vie (respect des temps de sommeil et régularité dans le rythme de vie afin de limiter les risques de récurrences maniaques ou dépressives).

Interaction

Il faut éviter d'associer le lithium aux neuroleptiques, à la carbamazépine, aux antidépresseurs ISRS (risque de syndrome sérotoninergique), aux

anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux IEC qui augmentent la lithémie.

De manière générale, il y a au niveau rénal une compétition entre la réabsorption de sodium et de lithium, aussi toute déplétion sodée doit-elle être évitée.

Classes thérapeutiques utilisées dans la maladie maniaco-dépressive

Médicaments toutes classes confondues	Indications
Antidépresseurs (<i>Anafranil</i> , <i>Fluoxétine</i> , <i>Prozac</i> , <i>Séropram</i> , <i>Déroxat</i> , <i>Effexor</i>)	Épisodes dépressifs majeurs. <i>Anafranil</i> possible chez la femme enceinte, mélancolie.
Anxiolytiques, sédatifs (<i>Tranxène</i> , <i>Atarax</i> , <i>Rivotril</i> , <i>Stilnox</i> , <i>Imovane</i>)	Dépression avec composante anxieuse, troubles du sommeil, insomnies, sédation lors de l'accès maniaque.
Neuroleptiques (<i>Tercian</i> , <i>Loxapac</i> , <i>Largactil</i> et <i>Haldol</i> , <i>Solian</i> , <i>Risperdal</i>)	Sédatifs ou antiproductifs selon l'état : anxiété majeure, état d'agitation, état maniaque avec délire productif.
Thymorégulateurs (<i>Téralithe</i> , <i>Tégréto</i> , <i>Dépamide</i> , <i>Dépakote</i>)	Traitement des accès maniaques et prévention des rechutes des accès maniaco-dépressives.

Neuroleptiques

(voir Fiche, page 167)

Les neuroleptiques sont le traitement des psychoses, notamment de la schizophrénie. Ils ont un mécanisme commun d'action qui est le blocage des récepteurs dopaminergiques centraux.

Les effets des neuroleptiques sont résumés classiquement par :

- la provocation d'un état d'indifférence psychomotrice;
- la sédation de l'agressivité;
- la réduction des hallucinations et du délire;
- le déclenchement d'effets extrapyramidaux et végétatifs;
- une action sous-corticale dominante.

Récepteurs impliqués dans les effets thérapeutiques et secondaires

L'effet réducteur et sédatif est lié au blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques situés dans le striatum et la zone mésolimbique.

L'effet stimulant et déshinibiteur est lié au blocage des récepteurs présynaptiques striaux et mésolimbiques corticaux. Pour un même neuro-

leptique, par exemple les benzamides, ce second effet est observé pour les petites doses alors que le premier est obtenu avec de fortes doses.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques hypophysaires entraîne des **hyperprolactinémies et des aménorrhées**.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques nigrostriataux est responsable du **syndrome extrapyramidal** créé par le neuroleptique (on provoque à ce niveau un déficit dopaminergique, comme dans la maladie de Parkinson).

Le blocage dopaminergique déséquilibre la balance dopamine/acétylcholine et les neuroleptiques possèdent tous des **effets anticholinergiques**.

Ils sont alpha-bloquants et entraînent **hypotension orthostatique** et **sédation** par ce biais.

Ils sont antagonistes des récepteurs à l'histamine et causent des **prises de poids** par ce biais.

Certains d'entre eux sont antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT₂, ce qui déprime la dopamine dans certaines zones cérébrales, diminuant ainsi les effets extrapyramidaux (rispéridone [*Risperdal*], olanzapine [*Zyprexa*]).

Tableau 10 Classification des neuroleptiques

Nom de spécialité	DCI	Dose journalière
1. NEUROLEPTIQUES SÉDATIFS (pouvant provoquer une hypotension orthostatique)		
Phénothiazines aliphatiques		
Largactil	chlorpromazine	25 à 150 mg
Nozinan	lévomépromazine	25 à 250 mg
Tercian	cyamémazine	25 à 300 mg
Butyrophénones sédatives		
Dipipéron	pipampérone	80 à 120 mg
Sédalande	fluanizone	2,5 à 7,5 mg
Droleptan	dropéridol	50 à 100 mg
2. NEUROLEPTIQUES INTERMÉDIAIRES		
Phénothiazines pipéridinées		
Melleril	thioridazine	50 à 300 mg
Neuleptil	propériciazine	10 à 200 mg
Trilifan Retard	perphénazine	50 à 300 mg
3. NEUROLEPTIQUES POLYVALENTS À FORTE ACTION ANTIDÉLIRANTE		
Butyrophénone		
Haldol	halopéridol	2 à 40 mg
Thioxanthènes		
Clopixol	zuclopenthixol	50 à 200 mg
Fluanxol	flupentixol	20 à 200 mg
Dibenzépine		
Loxapac	loxapine	50 à 150 mg
4. NEUROLEPTIQUES DÉSINHIBITEURS		
Phénothiazines pipérazinées		
Modécate	fluphénazine	25 à 150 mg
Majeptil	thiopropérazine	30 à 40 mg
Moditen	fluphénazine	25 à 300 mg
Piportil	pipotiazine	10 à 20 mg
Terfluzine	trifluopérazine	50 à 600 mg
Butyrophénones désinhibiteurs		
Tripéridol	triflupéridol	0,5 à 6 mg
Dérivés de butyrophénones		
Sémap	penfluridol	0,5 à 6 mg
Orap	pimozide	2 à 25 mg



Neuroleptiques

Benzamides substitués		
<i>Aiglonyl</i>	sulpiride	100 à 200 mg
<i>Barnetil</i>	sultopride	400 à 1 200 mg
<i>Dogmatil</i>	sulpiride	100 à 200 mg
<i>Equilium</i>	tiapride	200 à 400 mg
<i>Solian</i>	amisulpiride	50 à 1 200 mg
<i>Synédil</i>	sulpiride	100 à 200 mg
<i>Tiapridal</i>	tiapride	100 à 400 mg
Autres		
<i>Prazinil</i>	carpipramine	50 à 100 mg
5. ANTIPSYCHOTIQUES		
<i>Leponex</i>	clozapine	200 à 400 mg
<i>Zyprexa</i>	olanzapine	5 à 20 mg
<i>Risperdal</i>	rispéridone	4 à 16 mg

Certains nouveaux neuroleptiques sont qualifiés d'antipsychotiques car ils sont plus actifs sur la symptomatologie déficitaire : cet effet est lié à un antagonisme portant sur d'autres classes de récepteurs dopaminergiques D1 et D4 (clozapine [Leponex], olanzapine [Zyprexa]).

Par ailleurs, on utilise certains neuroleptiques pour leur rapidité d'action : dropéridol (Droleptan) et sultopride (Barnetil) en intramusculaire dans les états d'agitation aiguë.

Il existe aussi des formes retard de neuroleptiques, permettant des traitements ambulatoires par des injections une fois toutes les 2 ou 4 semaines.

Surveillance infirmière

Nous avons vu au début de ce chapitre que la plupart des effets indésirables des neuroleptiques sont quasi inévitables, ceci s'expliquant par le mode d'action du médicament.

Les antipsychotiques ont une efficacité accrue sur la symptomatologie déficitaire du schizophrène et entraînent moins d'effets indésirables extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques. On note souvent toutefois des prises de poids importantes délétères pour l'observance chez certains patients.

Effets indésirables extrapyramidaux

Il est composé de dyskinésies aiguës plus fréquentes chez l'homme (> 50 %), d'un syndrome parkinsonien précoce touchant 30 % des patients (plus important chez les patients âgés) et d'un syndrome hyperkinétique (impossibilité de rester assis, déambulation forcée). On propose d'associer des antiparkinsoniens anticholinergiques centraux. Ceux-ci sont peu efficaces sur les dyskinésies et le syndrome hyperkinétique. Ils ne doivent pas être systématiquement associés (additions d'effets parasympatholytiques). Les benzodiazépines (Témesta), la clonidine (Catapressan) et le propranolol (Avicardyl) ont été essayés pour réduire le syndrome hyperkinétique.

Effets indésirables métaboliques

Elles surviennent lors des traitements au long cours, sont plus fréquentes chez la femme âgée et peuvent être irréversibles. Elles pourraient être améliorées par la clozapine (Leponex), mais cet antipsychotique expose au risque grave d'agranulocytose et est réservé à l'usage hospitalier.

Effets indésirables cardiaques

Le syndrome de QT long

Contrairement aux effets précédents, il s'agit d'une réaction idiosyncrasique grave et rare (< 1 %), pouvant survenir à tout moment. Le syndrome malin est plus fréquent lors de polythérapies et

Hidden page

Hidden page

Hidden page

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
benzodiazépines

Classe	DCI	Médicaments
ANXIOLYTIQUES	clobazam diazépam alprazolam bromazépam lorazépam clorazépate	Urbanyl Valium Xanax Lexomil Témesta Tranxène
Administration		Surveillance
PO : tous. En comp ou en solution buvable. Le Valium existe aussi en solution IV.		Efficacité du traitement Diminution de l'anxiété. Tolérance – effets indésirables Clinique : asthénie, somnolence, baisse de vigilance, sensations ébrieuses, amnésie, pharmacodépendance.
Pratique IDE		
– Surveiller l'état de conscience. – Connaître les signes de sevrage : anxiété, insomnie, agitation, tremblements, myoclonies, sueurs, convulsions, hyperthermie.		
Éducation – Conseils au patient		
Les benzodiazépines ont 6 actions : anxiolytique, sédatrice, anticonvulsivante, myorelaxante, désinhibitrice et amnésiante. Elles sont prescrites dans les cas d'anxiétés généralisées ou réactionnelles. Elles sont également utilisées dans la prévention de l'agitation/anxiété du sevrage alcoolique (<i>delirium tremens</i>) ou dans le traitement de la crise convulsive (<i>Valium, Rivotril...</i>). – L'insuffisance hépatique est une contre-indication (risque de surdosage). Étant myorelaxantes, elles sont interdites en cas d'insuffisance respiratoire et de manière relative dans la myasthénie. – Les benzodiazépines peuvent entraîner une pharmacodépendance surtout si les doses sont élevées ou la prescription prolongée. Il faut savoir qu'elles doivent rentrer dans un traitement de courte durée (prescription limitée à trois mois). Un syndrome de sevrage peut être observé en cas de baisse ou d'arrêt du traitement. Il survient après quelques jours car les benzodiazépines anxiolytiques ont une demi-vie longue. – Attention aux interactions médicamenteuses qui augmentent les effets déprimeurs centraux : alcool, autres anxiolytiques, neuroleptiques. Le surdosage est traité par des antagonistes comme le flumazénil (<i>Anéxate</i>) en IV, associé au traitement symptomatique de la dépression respiratoire. Les benzodiazépines sont déconseillées en cas d'allaitement ou de grossesse.		

Hidden page

Hidden page

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES):
antidépresseurs 3

	Classe	DCI	Médicaments
	INHIBITEURS SPÉCIFIQUES DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS)	paroxétine fluoxétine citalopram sertraline	Deroxat Prozac Séropram Zoloft
	Administration	Surveillance	
PO.		Efficacité du traitement – Traitement des épisodes dépressifs majeurs, des TOC, des phobies sociales. – Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. Tolérance – effets indésirables – Clinique : nausées, gastralgies, nervosité, somnolence, insomnie, tremblement, prise de poids, syndrome sérotoninergique, risque suicidaire, incidents hémorragiques. – Biologique : élévation modérée des transaminases, rares hépatites, hyponatrémies réversibles.	
	Pratique IDE		
	– Surveillance des troubles : humeur, isolement, contact, obsessions, compulsions... – Surveillance des troubles digestifs, nervosité, prise de poids. – Attention à l'automédication : interactions médicamenteuses.		
	Éducation – Conseils au patient		
	Les IRS sont des antidépresseurs ayant moins d'effets secondaires que les tricycliques. Ils présentent le risque de syndrome sérotoninergique en association avec des médicaments synergiques (IMAO, lithium, millepertuis, triptans). Ils augmentent le risque hémorragique des AVK. Ils sont simples d'utilisation. Leur effet antidépresseur n'apparaît qu'au bout de 3 à 4 semaines de traitement. La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications au traitement. Le suivi psychiatrique ne doit pas être interrompu car une thérapeutique médicamenteuse seule ne suffit pas.		

Hidden page

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION : neuroleptiques classiques
(d'autres neuroleptiques que ceux décrits ci-dessous, plus récents, possèdent moins d'effets indésirables; ce sont des antipsychotiques : benzamides, neuroleptiques atypiques)

Classe	DCI	Médicaments
PHÉNOTHIAZINES ALIPHATIQUES	chlorpromazine cyamémazine lévomépromazine	Largactil Tercian Nozinan
PHÉNOTHIAZINES PIPÉRAZINÉES	alimémazine	Théralène
PHÉNOTHIAZINES PIPÉRIDINÉES	thiopropérazine fluphénazine pipotiazine thioridazine propéridazine	Majeptil Moditen Piportil Melleril Neuleptil
BUTYROPHÉNONES	halopéridol	Haldol
Administration	Surveillance	
Phénothiazines : PO (buvable et comp), IM. Butyrophénones : PO (buvable et comp), seule une forme retard existe en IM.	Efficacité du traitement Réduction des troubles psychiatriques (sédation, diminution des idées délirantes). Tolérance – effets indésirables Clinique : dyskinésies, tremblements, syndrome parkinsonien, aménorrhée, baisse de libido, prise de poids, hypotension, sécheresse buccale, épilepsie, galactorrhée, gynécomastie.	
Pratique IDE		
– Surveillance de l'état d'agitation, de l'état de conscience (sommolence possible si surdosage). – Surveillance : TA, température 2 fois par jour au début du traitement.		
Éducation – Conseils au patient		
Les neuroleptiques sédatifs entraînent une sédation. Ils sont donc utiles dans tous les états d'agitation ou psychotiques (délire) aigus ou chroniques. Ils participent au traitement de certains états schizophréniques et psychoses chroniques. Il n'existe que des contre-indications relatives (glaucome, adénome de la prostate, troubles cardiaques), leur utilisation dans l'urgence ne souffre donc d'aucune contre-indication. – Un certain nombre d'effets secondaires sont fréquents. Le syndrome parkinsonien peut être corrigé par des antiparkinsoniens, mais cette association ne doit pas être systématique. En revanche, les dyskinésies tardives observées chez les schizophrènes au long cours sont difficilement réversibles. – Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication rare à redouter devant tout tableau associant une fièvre, des troubles de la conscience et une rigidité musculaire. Il peut survenir indépendamment de la dose et de la durée du traitement. Il impose une prise en charge en réanimation car le pronostic est vital.		

FICHE DE PRESCRIPTION :
antimigraineux

Classe	DCI	Médicaments
DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE	(dihydro) ergotamine	<i>Diergo-Spray</i> <i>Séglor, Ikaran, Tamik</i>
TRIPTANS	tartrate d'ergotamine	<i>Gynergène caféiné</i> <i>Migwell</i>
TRICYCLIQUES (DÉRIVÉS)	sumatriptan	<i>Imigrane, Imiject</i>
NOYAU INDOLE	zolmitriptan	<i>Zomig</i>
	naratriptan	<i>Naramig</i>
	pizotifène	<i>Sanmigran</i>
	oxétorone	<i>Nocertone</i>
	indoramine	<i>Vidora</i>
Administration		Surveillance
PO : tous SC : sumatriptan. Nasal : <i>Diergo-Spray</i> . Suppositoire : <i>Gynergène caféiné</i> .		Efficacité du traitement Disparition de la céphalée et des signes associés (nausées, vomissements). Tolérance – effets indésirables Clinique : allergie, ergotisme, troubles digestifs (nausées, vomissements), tachycardie, douleur thoracique.
Pratique IDE		
– Vérifier la posologie prescrite et prise. Attention au surdosage ! – TA avant la prise. – Contrôle céphalée par EVA. – Signes d'ergotisme (surdosage) : fourmillements des extrémités, douleur thoracique, somnolence, douleur/cyanose des extrémités, pouls périphériques diminués, engourdissement.		
Éducation – Conseils au patient		
La migraine est une céphalée intense qui survient par crises $\pm$ espacées. Le migraineux est donc sujet à des céphalées chroniques. Son mécanisme n'est pas totalement connu mais la douleur est liée à une vasodilatation des vaisseaux intracrâniens, associée à une inflammation neurogène des méninges. – Les médicaments de la crise sont des vasoconstricteurs puissants. Une vasoconstriction artérielle peut donc survenir en cas de surdosage, entraînant une crise d'ergotisme dont les signes doivent être recherchés. Cette crise nécessite une prise en charge hospitalière. – Les posologies doivent donc être parfaitement respectées ainsi que le délai à partir duquel un renouvellement de la dose peut être effectué. Une dose quotidienne et hebdomadaire est à ne pas dépasser. Ces médicaments ne sont prescrits que dans le cas de migraines ne cédant pas sous traitement antalgique habituel (aspirine, ibuprofène, paracétamol). Ils peuvent être associés en cas de crises fréquentes à un traitement de fond. – Attention aux contre-indications ! Ils sont interdits en cas d'HTA non contrôlée et d'angine de poitrine. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse, d'allaitement et la plupart chez l'enfant. – Attention aux interactions ! Notamment, les dérivés de l'ergot de seigle ne doivent pas être associés aux triptans.		

Antalgiques centraux et périphériques

La douleur résulte de processus complexes déclenchés par la réaction de terminaisons nerveuses périphériques, appelées nocicepteurs, à diverses agressions (brûlure, piqûre, compression, contact avec un agent caustique...). Le message douloureux est ensuite véhiculé vers la corne postérieure de la moelle épinière puis vers différents centres du cerveau (thalamus, hypothalamus, système limbique, cortex), au niveau desquels la douleur est analysée, intégrée et où s'élaborent diverses manifestations comportementales et émotionnelles (figure 14.1).

Les antalgiques (analgésiques) sont capables de diminuer la douleur sans entraîner de perte de connaissance à l'inverse des anesthésiques généraux.

Les analgésiques permettent de soulager rapidement des douleurs légères ou modérées. Il faut en général 30 à 60 minutes pour qu'un analgésique commence à agir s'il est pris en comprimés; l'effet sera encore plus rapide si l'analgésique est utilisé par voie injectable. Il est toujours préférable de connaître la cause du problème avant de traiter les symptômes.

En d'autres termes, les analgésiques peuvent soulager une douleur, mais peuvent également masquer la cause de cette douleur, ce qui risque d'aggraver le problème.

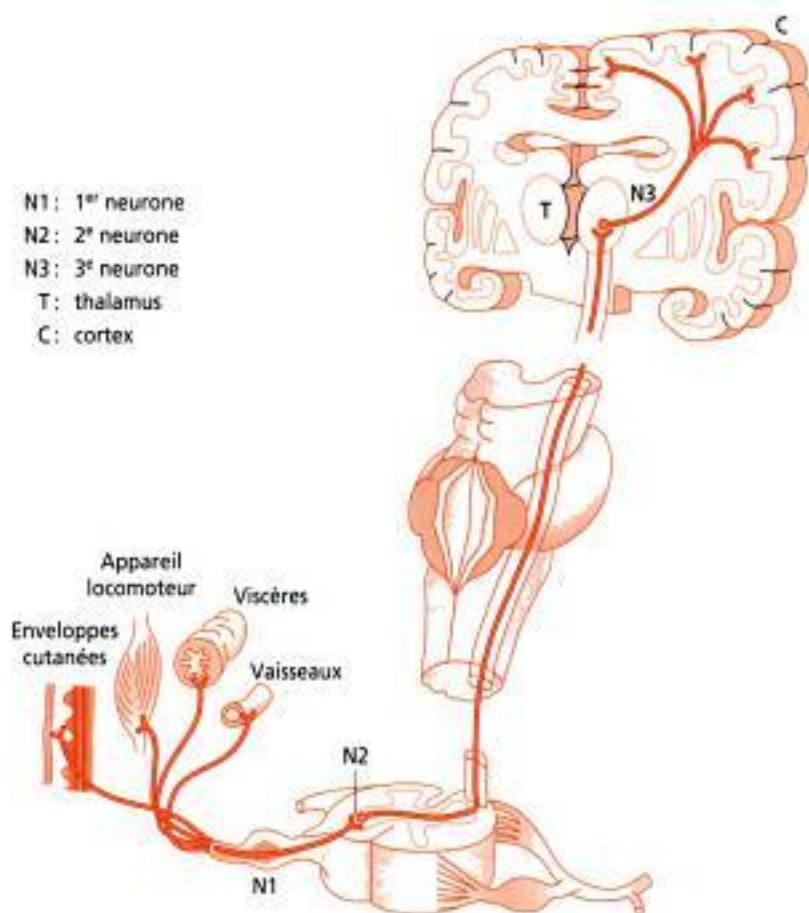


Fig. 14.1 Les voies de la douleur.

Classifications des antalgiques

Il existe plusieurs classifications des médicaments de la douleur.

Classification historique

Le premier type de classification sépare les antalgiques en antalgiques centraux et antalgiques périphériques. Nous verrons dans ce chapitre qu'en fait, la séparation en deux groupes distincts sur la base du site de l'action n'est pas simple.

Antalgiques centraux

Les antalgiques centraux renforcent le système de contrôle des afférences douloureuses au niveau de la moelle, du tronc cérébral, de la région thalamo-hypothalamique et modifient l'intégration de la douleur au niveau du néocortex.

OPIACÉS (voir Fiche, page 176). Ce sont les dérivés de l'opium.

► **La morphine** : chlorhydrate de morphine inj. – sulfate de morphine per os (Mascontin, Skenan)

Hidden page

(voir Fiche, page 177); en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine, hydromorphone (Sophadone LP).

► **Les opioïdes forts** : pentazocine (*Fortal*), péthidine (*Dolosal*), dextromoramide (*Palfium*), nalbuphine (*Nubain*), buprénorphine (*Temgésic*), chlorhydrate de tramadol (*Topalgic*).

► **Les opioïdes faibles** : codéine, dextropropoxyphène (*Analdic*).

NON OPIACÉS. Ce sont des antiépileptiques (*Tégrétol*) utiles dans les névralgies, des **anti-dépresseurs** (*Laroxyl*) employés lors de douleurs chroniques importantes (cancérologie) ou des antalgiques purs (néfopam [*Acupan*]).

Antalgiques périphériques

Les antalgiques périphériques diminuent la sensibilité, la réactivité des fibres nerveuses périphériques (nocicepteurs) en diminuant la production des prostaglandines qui potentialisent la douleur en périphérie.

ANTI-INFLAMMATOIRES

- aspirine (*Aspégic*, *Solipasan*);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ibuprofène (*Advil*, *Nurofen*), kétoprofène (*Toproc*), fénoprofène (*Nalgésic*), acide ménémaïque (*Ponsyl*);
- dérivés de la noramidopyrine (*Baralgin*).

NON ANTI-INFLAMMATOIRES

- paracétamol (*Doliprane*, *Effergal*);
- floctafénine (*Idarac*).

Choix de l'antalgique

Elle détermine le choix de l'antalgique en fonction de l'intensité de la douleur à traiter et sépare les antalgiques en trois niveaux de prescription :

► **NIVEAU I.** Ce sont les traitements des douleurs légères à modérées : antalgiques périphériques + coantalgiques (médicaments non classés parmi les antalgiques qui renforcent l'action antidouleur). Ils sont représentés par : le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

► **NIVEAU II.** Ce sont les traitements des douleurs modérées à sévères et/ou après échec des antalgiques de niveau I : antalgiques centraux faibles + coantalgiques, associations d'opioïdes faibles

(dextropropoxyphène et codéine) et de paracétamol ou d'aspirine.

► **NIVEAU III.** Ce sont les traitements des douleurs intenses : antalgiques centraux puissants + coantalgiques, opioïdes forts (morphine, péthidine, dextromoramide), autres antalgiques centraux.

Les coantalgiques sont :

- des antidépresseurs (*Laroxyl*, *Anafranil*, *Tofranil*) qui peuvent diminuer les douleurs neuropathiques;
- les anxiolytiques : *Xanax*, *Lexomil*;
- les anticonvulsivants tels que le *Neurontin* ou le *Lamictal*;
- les anticonvulsivants : *Rivotril*, *Tégrétol* permettant le contrôle des douleurs fulgurantes neuropathiques;
- les AINS : *Volaren*;
- les stéroïdiens : solumédrol injectable.

Effets pharmacologiques des antalgiques centraux

Les antalgiques centraux morphiniques ou opiacés exercent leur action en se liant aux récepteurs opiacés endogènes (μ , κ , λ) situés au niveau des sites impliqués dans le contrôle de la douleur (corne postérieure de la moelle épinière, tronc cérébral, thalamus médian, système limbique).

Définition. On a découvert, il y a 25 ans, l'existence de petites protéines synthétisées par l'organisme et dont les actions, semblables à celle de la morphine, sont inhibées par un antimorphinique, la naloxone. On les a appelées les **enképhalines**. Depuis, d'autres peptides possédant des structures voisines et des propriétés analogues ont été découverts chez l'homme au niveau du cerveau et dans le tube digestif. Ils forment la famille des opiacés endogènes et se lient sur des récepteurs spécifiques, dont les sous-types sont représentés par les lettres μ , κ , λ .

Les agonistes morphiniques entraînent :

- une action antalgique puissante par augmentation du seuil de perception de la douleur;
- une action psychomotrice : effet euphorisant chez le sujet qui souffre;
- une action psychodysléptique : tolérance et dépendance physique et psychique;
- une action sédatrice;

- une dépression des centres respiratoires par diminution de la sensibilité au CO_2 ; **attention, ne pas donner d'oxygène à un patient sous morphiniques**, sous peine d'aggraver cet effet;
- un spasme de la musculature lisse avec des vomissements (qui cèdent lors d'un traitement chronique; on peut toutefois administrer au début du traitement Pimpéran ou Vogalène), une constipation (donner des laxatifs doux), quelquefois des rétentions urinaires;
- une stimulation vagale: hypotension, bradycardie..., un myosis;
- une hyperglycémie, une réduction de la diurèse (libération d'ADH), un prurit par libération d'histamine.

Particularités des agonistes partiels et des agonistes/antagonistes

Le Temgésic se lie aux récepteurs μ et exerce un effet agoniste partiel. C'est un médicament intéressant car il est très efficace, agit rapidement (15-45 minutes) et longtemps (6-12 heures).

La nalbuphine (Nubain) et la pentazocine (Fortal) sont des antagonistes μ et des agonistes κ .

Ces trois molécules partagent la particularité de présenter une courbe dose/effet en cloche (effet plafond) et ne doivent pas être associées à un morphinique agoniste complet sous peine d'entraîner une inefficacité voire un sevrage.

Réglementation

Les morphiniques sont des stupéfiants dont la délivrance nécessite une prescription sur ordonnance sécurisée. Les durées autorisées sont variables selon les spécialités.

Tableau 14.1 Durée autorisée de prescription des différents morphiniques.

Médicament	Durée autorisée
chlorhydrate de morphine orale	14 j
Moscontin, Skénan	28 j
morphine injectable (IVD)	7 j
morphine injectable (pompe)	28 j
Palfium	7 j
Dolosal	7 j
Temgésic	30 j
Durogésic	28 j

Les patches de fentanyl (Durogésic) doivent être remplacés toutes les 72 heures. Comme la résorption cutanée est très variable d'un sujet à l'autre, les posologies doivent être augmentées progressivement (par paliers de 3 jours).

Surveillance infirmière

LE DÉVELOPPEMENT DE LA DÉPENDANCE EST RAPIDE (en une à deux semaines), dépendance psychique mais aussi physique se traduisant par un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal (sueurs, larmoiements, mydriase, tachycardie, HTA, déshydratation, hyperthermie, agitation, hallucinations...). La clonidine est un des traitements du sevrage.

CHEZ LA FEMME ENCEINTE la morphine ralentit le travail, de plus, elle entraîne des détresses néonatales et des syndromes de sevrage chez le nouveau-né.

LA MORPHINE ET SES DÉRIVÉS SONT CONTRE-INDIQUÉS chez l'insuffisant respiratoire ou asthmatique sévère, chez l'enfant de moins de 30 mois, dans les douleurs abdominales d'étiologie inconnue (difficulté de faire le diagnostic), chez les sportifs de compétition (dopage).

LES COLIQUES HÉPATIQUES ET NÉPHRÉTIQUES NE SONT PAS DE BONNES INDICATIONS, car la morphine contracte la musculature lisse. Toutefois, elle est parfois utilisée lors d'échec ou de contre-indication des AINS.

EN CAS DE SURDOSAGE, caractérisé par un myosis intense, une hypotension, une dépression respiratoire évoluant vers un coma, on administre des antagonistes morphiniques qui sont des antidotes spécifiques du surdosage morphinique (naloxone [Nalone], naltrexone [Nalorex]).

Effets pharmacologiques des antalgiques périphériques

Les antalgiques périphériques sont antalgiques, antipyrétiques. Certains d'entre eux, aspirine et ibuprofène, exercent des effets anti-inflammatoires quand on augmente les doses. Ainsi l'ibuprofène est antalgique à des doses journalières < 1,2 g/j, mais exercera en clinique des propriétés anti-inflammatoires accompagnées d'une moins

L'overdose aux opiacés

Diagnostic	Traitement	Examens paracliniques et surveillance
– Il est avant tout clinique : troubles de conscience, bradypnée (< 12/min) et myosis serré. – Dans les formes compliquées, on rencontre souvent une infection bronchopulmonaire associée, un collapsus, une hypothermie, un œdème pulmonaire (non cardiogénique).	– Traiter l'insuffisance respiratoire aiguë : oxygénothérapie (masque ou après intubation). – Administrer un antagoniste pur des dérivés morphiniques : le Narcan par des injections IV successives de 0,2 mg dilué dans 10 mL ou une perfusion IV continue. – Il permet de retrouver une fréquence respiratoire de 12 cycles par minute. – Son effet apparaît au bout de 1-2 min. – La voie IM est possible mais le délai d'action est alors de 15 min. – L'absence d'effet après 1,2 mg doit faire remettre en cause le diagnostic (association de toxiques, lésions cérébrales hypoxiques sévères en rapport avec un coma profond). – Surveiller la fréquence cardiaque, la TA, (patient scopé), la fréquence respiratoire, l'oxymétrie.	– Radio de thorax. – Gaz du sang. – ECG. – Ionogramme sanguin et dosage de CPK (risque de rhabdomyolyse). – Recherche de toxiques associés systématique (benzodiazépines) et dosage du paracétamol systématique. – Surveillance : une guérison complète en l'absence d'antagoniste d'au moins 8 h est nécessaire avant d'envisager la sortie du patient. – Risque d'inefficacité en cas de prise de buprénorphine et de nalbuphine. – Compte tenu de l'association fréquente du paracétamol aux opiacés, il faut penser également à la possibilité d'une intoxication au paracétamol d'où la nécessité du dosage systématique.

bonne tolérance si on augmente les doses (1,2-2,4 g/j).

▲ Paracétamol

LE PARACÉTAMOL POSSÈDE UN TRÈS BON RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE et présente de nombreux avantages :

- les réactions d'intolérance sont rares (quelques rashes cutanés, d'exceptionnelles thrombopénies ou neutropénies) ;
- on peut le prescrire sans problème au cours de la grossesse ;
- on peut le prescrire chez les sujets sous anticoagulants (pas d'effet antiagrégant plaquettaire) ;
- il ne pose pas de problème d'interactions médicamenteuses.

LE PRINCIPAL EFFET INDÉSIRABLE EST TOXIQUE, observé en cas de surdosage : il s'agit d'une hépatotoxicité (cytolyse aiguë sévère) nécessitant une prise en charge hospitalière et l'administration d'un antidote, la N-acétylcystéine, dans les 8 h qui suivent l'ingestion : dose de charge de 140 mg/kg, puis 70 mg/kg toute les 4 h jusqu'à un total de 17 doses par voie orale. La solution de Macomyst pour aérosol (1 g/ampoule) est plus pratique que les sachets (200 mg/sachet) compte tenu de la quantité utilisée.

La voie injectable (Fluimucil, 5 g par flacon) est indiquée en cas de troubles digestifs à la posologie de 150 mg/kg dans 250 mL de sérum glucosé à 5 % en 15 à 30 min, puis 50 mg/kg dans 500 mL de sérum glucosé à 5 % en 20h.

Des études récentes ont démontré que l'acétylcystéine IV, peut avoir certains avantages même si elle est administrée après que les signes de toxicité hépatique sont apparus.

Une intoxication peut toutefois survenir pour des posologies classiques (1,5 à 3 g/j) chez les sujets présentant une insuffisance hépatocellulaire (qui est une contre-indication), les patients alcooliques, ou les sujets âgés dénutris. Les autolyses sont limitées par les formes effervescentes (Dafalgan, Efferalgan). L'intoxication aiguë se caractérise par la pauvreté des symptômes à la phase initiale qui ne préjugent pas de la gravité ou de la bénignité de l'intoxication. Des troubles digestifs peuvent être observés, puis sur le plan biologique des signes d'hépatite cytolytique par nécrose centrolobulaire apparaissent avec élévation des ALAT-ASAT. Une évolution peut se faire défavorablement vers l'insuffisance hépatocellulaire aiguë avec ictère, astérisis, encéphalopathie hépatique, troubles digestifs et chute du TP pouvant conduire au coma et à la mort. La surveillance des paramètres biologiques (ASAT, ALAT, bilirubine, TP,

créatinine) se fait à l'admission, puis à la 12^e heure et tous les jours en cas de gravité. Une transplantation hépatique est indiquée dans les formes sévères.

Tableau d'équivalence entre les doses de Durogésic patch et les doses de morphine administrées par voie orale

Dose de morphine per os par 24 h en mg/jour	Durogésic (fentanyl) Dose (µg/h)
< 135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1 034	275
1035-1124	300

SON MODE D'ACTION EST MAL CONNU : inhibition de cyclo-oxygénases centrales ?

L'ASSOCIATION aux dérivés opioïdes faibles (codéine [Codoliprane, Lindilane] ; dextropropoxyphène [Diantalvic, Propofan]) augmente son efficacité antalgique dans les douleurs plus sévères.



L'ASPIRINE, TROP CONSOMMÉE, n'est pas un médicament anodin :

– ses effets indésirables digestifs (éventuellement graves : gastrite érosive, ulcère) et allergiques (rashes, œdèmes de Quincke, asthme, **syndrome de Reye**) sont nombreux ;

– elle ne doit pas être administrée pendant la grossesse (hypertension artérielle pulmonaire [HTAP], avec fermeture prématurée du canal artériel) et l'allaitement ;

– elle allonge le temps de saignement (à partir de la dose de 100 à 300 mg/j) de façon persistante (7 à 10 j), ce qui est gênant en cas de nécessité d'intervention chirurgicale ;

– elle entraîne des interactions de potentialisation nombreuses (AVK, héparines, diurétiques, corticoïdes, uricosuriques, sulfamides hypoglycémiants...).

Sa délivrance ne doit pas être banalisée.

Définition. Le syndrome de Reye est observé chez les nourrissons et les jeunes enfants et associe une encéphalite aiguë et une stéatose viscérale, surtout hépatique ; l'évolution spontanée est mortelle dans 80 % des cas.

Certes, la tolérance des autres AINS aux doses antalgiques est bien meilleure qu'aux doses anti-inflammatoires, mais des réactions immunoallergiques restent possibles. L'effet antiagrégant existe, mais dure moins longtemps que celui de l'aspirine.



Ces molécules présentent les risques graves de néphropathie interstitielle pour la première, de choc anaphylactique et d'insuffisance rénale aiguë pour la seconde et d'agranulocytose pour la troisième (mortelle dans plus de 10 % des cas). La noramidopyrine reste néanmoins prescrite en urologie dans le traitement de crises sévères de colique néphrétique (Avafortan, Opalidon, Viscéralgine Forte).

Hidden page

Hidden page

Hidden page

L'intoxication aiguë au paracétamol

Clinique	Traitement	Examens paracliniques et surveillance
– Stade I (0-24 h) : peu ou pas de symptômes à la phase initiale puis toxicité hépatique pouvant conduire au décès. – Stade II (24-72 h) : troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales. Biologiquement : hépatite cytolytique (élévation des enzymes hépatiques, bilirubine et TP dans cet ordre). – Stade III (72-96 h) : poursuite des vomissements avec majorations des paramètres biologiques précédents et avec signes cliniques d'insuffisance hépatique (ictère, astéréxis, encéphalopathie hépatique). – Stade IV (> 5J) : décès.	N-acétylcystéine : <i>per os</i> : dose de charge de 140 mg/kg puis 70 mg/kg toute les 4 h. Solution de <i>Mucomyst</i> pour aérosol (1 g par ampoule). À cause de l'odeur nauséabonde du médicament, la dose doit être administrée en solution froide dans un récipient fermé par un couvercle avec une paille. Toute dose vomie dans l'heure suivante devra être renouvelée. Voie injectable (<i>Fluimucil</i> 5 g par flacon) indiquée en cas de troubles digestifs à la posologie de 150 mg/kg dans 250 mL de sérum glucosé à 5 % en 15 à 30 min, puis 50 mg/kg dans 500 mL de sérum glucosé à 5 % en 20 h.	Dosage plasmatique du paracétamol à la quatrième heure. ASAT, ALAT, bilirubine, TP (si le temps de prothrombine est 3 fois supérieur à la normale, 2,5 à 10 mg de vitamine K₁ sont administrés par voie IV), créatinine. Le nomogramme de Rumack et Matthew permet de prévoir le risque en fonction du taux obtenu lors du dosage et du délai de réalisation de la mesure : – Si le taux plasmatique est inférieur à la zone de risque potentiel et qu'il n'y a pas de symptôme toxique, aucun autre traitement n'est nécessaire. – Si le taux plasmatique est supérieur à la zone de risque (150 µg/mL [990 µmol/L] à 4 h), une dose de charge de 140 mg/kg d'acétylcystéine doit être administrée <i>per os</i> ou par sonde gastrique et le tout poursuivi à la posologie de 70 mg/kg toutes les 4 heures. Cas particulier : la toxicité est majorée chez les patients présentant une déplétion en glutathion favorisée par une dénutrition et l'alcoolisme chronique. La toxicité l'est également en cas de prise concomitante de barbituriques et d'alcool (induction enzymatique).

Médicaments antiparkinsoniens

Catégorie	DCI – Médicament	posologies	Indications	Contre-indications	Effets secondaires
Agonistes dopaminergiques mineurs	amantadine (<i>Mantadix</i>)	Cp à 100 mg, 100 à 400 mg en 2-3 prises.	Maladie de Parkinson	Déconseillé en cas de grossesse et d'hypersensibilité au produit.	Neurologiques : insomnies, difficultés de concentration, agitation hypomaniaque, confusion mentale, hallucinations, myalgies, œdèmes des membres inférieurs avec livédo réticulaire, dyspnée, toux, hypotension orthostatique, allergies, bouffées de chaleur.
Inhibiteur du catabolisme de la dopamine	sélégiline (IMAO TYPE B) (<i>Déprényl</i> , <i>Otrasele</i>)	Cp à 5 mg, lyop. à 1,25 mg 10 mg/ en deux prises.	Maladie de Parkinson		Élévation des transaminases régressant à l'arrêt du traitement, troubles du rythme supraventriculaire, bradycardie, BAV.
		Ne pas associer aux antidépresseurs sérotoninergiques purs ou à la péthidine.			

Lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase	lévodopa + benserazide (Modopar dispersible)	Cp à 100 mg de L-dopa + 25 mg de benserazide avec augmentation très progressive des doses, par paliers jusqu'à la dose efficace en prises fractionnées en dehors des repas.	Maladie de Parkinson en monothérapie des formes invalidantes ou en association à un agoniste dopaminergique majeur (Requip, Parlodel, Doperpine, Celance).	Ils sont tous contre-indiqués en cas : d'infarctus récent, affections cardiovasculaires décompensées, psychose grave, démence, confusion, ulcère gastro-duodénal en poussée, mélanome malin et au premier trimestre de la grossesse.	Communes : au début : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, rarement idéation paranoïdes, troubles du rythme, fluctuations d'activité et diminution d'activité du traitement, mouvements anormaux involontaires, tardifs dystonies de fin de doses et/ou dyskinésie de milieu de dose.
	lévodopa + inhibiteur (Modopar)		- Gel à 100 mg de L-dopa + 10 mg de benserazide - Gel à 50 mg de L-dopa + 12,5 mg de benserazide - Gel à 200 mg de L-dopa + 50 mg de benserazide.		
	de la dopa-décarboxylase = carbidopa (Sinémet)		- Cp à 100 mg de L-dopa + 10 mg de carbidopa - Cp à 100 mg de L-dopa + 25 mg de carbidopa - Cp à 200 mg de L-dopa + 50 mg de carbidopa - Cp à 250 mg de L-dopa + 25 mg de carbidopa.		
	lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase + inhibiteur de la COMT (Stalevo)		- Cp à 50 mg de L-dopa + 12,5 mg de carbidopa = 200 mg d'entacapone - Cp à 100 mg de L-dopa + 25 mg de carbidopa + 200 mg d'entacapone - Cp à 150 mg de L-dopa + 37,5 mg de carbidopa + 200 mg d'entacapone.		
Agonistes dopaminergiques majeurs	bromocriptine (Parlodel, Bromo-kin)	Cp à 2,5 mg, gel à 5 mg, 10 mg en 3 prises progressivement par paliers de 25 mg tous les deux jours 10-40 mg en monothérapie et 10-25 mg en association à la lévodopa.	Maladie de Parkinson, hyperprolactinémie pour la bromocriptine seulement.	Contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'ergot de seigle ou à ses analogues d'insuffisance coronarienne, de troubles psychiques sévères et/ou ATCD psychiatriques graves, de grossesse si HTA gravidique ou du post partum.	Communes : Troubles psychiques surtout chez le sujet âgé avec détérioration mentale : euphorie, somnolence, excitation, confusion mentale, hallucinations visuelles. Troubles digestifs transitoires.
	ropirinol (Requip)	Cp à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg à la dose de 0,25 mg x 3/j puis 3 à 9 mg en 3 prises.			Rarement hypotension orthostatique, bouche sèche, constipation, syndrome de Raynaud, vertiges, dermite ocre, exceptionnellement œdèmes des membres inférieurs par fibrose rétropéritonéale, épanchement pleural, pneumopathie interstitielles (dose > 60 mg), accidents cardiovasculaires.

Antiparkinsoniens anticholinergiques	trihéxyphénidyle (Artane, Parkinane LP)	Cp à 2 mg, 5 mg : 2-6 mg/j en 2-3 prises, ampoule à 10 mg : 5-30 mg/j, gouttes à 0,1 mg à la posologie de 20-60 gtt/j.	Maladie de Parkinson, syndrome parkinsonien des neuroleptiques.	Contre-indiqués en cas de glaucome par fermeture de l'angle, d'obstacle uréthro-prostatique, de spasme de l'œsophage, de cardiopathies décompensées, de détérioration intellectuelle.	Communes : Atropiniques dose-dépendants : sécheresse de la bouche et oculaire, constipation mydriase, trouble de l'accommodation et mydriase avec risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthroprostatique. Effets centraux avec euphorie, hallucinations, confusion mentale.
	tropatépine (Lepticur)	Cp à 10 mg : 5-30 mg/j en 2-3 prises, ampoule à 10 mg pour injection IM de 5-10 mg/j.			
	bipéridène (Lepticur Park)	Cp à 5 mg à la posologie à 30 mg/j en 2-3 prises.			
	bipéridène (Akinéton LP)	Cp séc. à 4 mg : 4-8 mg/j en 1 prise.			
Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle	lisuride (Dopergine, Arolac)	Cp à 0,2 mg, 0,5 mg atteindre progressivement 2 mg/j en 3-4 prises.	Maladie de Parkinson, Hyperprolactinémie, inhibition de la montée laiteuse.	Contre-indiqué en cas d'insuffisance coronarienne, de troubles circulatoires artériels sévères, de troubles psychiques sévères.	Troubles psychiques surtout chez le sujet âgé avec détérioration mentale : euphorie, somnolence, excitation, confusion mentale, hallucinations visuelles. Troubles digestifs transitoires. Rarement hypotension orthostatique, bouche sèche, constipation, syndrome de Raynaud, vertiges, dermite ocre, exceptionnellement, œdème des membres inférieurs par fibrose rétro-péritonéale, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle (dose > 60 mg), accidents cardiovasculaires.
	pergolide (Célanche)	Cp à 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg à débiter à 0,05 mg, puis augmenter de 0,10 mg tous les 3 jours jusqu'à 4 cp 0,005 mg × 3/j, puis augmenter de 0,25 mg tous les 3 jours jusqu'à la dose minimale efficace, cad environ 3 mg/j.	Maladie de Parkinson au stade de fluctuations et mouvements anormaux.	Contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. Grossesse : pas de données mais contre-indiqué en cas d'allaitement compte tenu de l'effet sur la lactation.	Troubles digestifs, apparition et aggravation des dyskinésies, hypotension orthostatique en début de traitement (prévenir le patient), tachycardie, syncopes, patient), confusion mentale, hallucinations en début de traitement (prévenir le patient), élévation des transaminases, rares cas d'hépatites cytolytiques, rare cas de tableau évoquant un syndrome malin des neuroleptiques.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

rograde qu'entraînent les benzodiazépines peut ici être mise à profit. Le dérivé le plus utilisé est le midazolam (*Hypnovel*).

En cas de surdosage et de dépression respiratoire, un antagoniste spécifique peut être employé : le flumazénil (*Anexate*).

■ Étomidate (*Hypnomidate*)

C'est un puissant hypnotique, non déprimeur respiratoire, mais qui entraîne fréquemment des vomissements au réveil. Comme il ne libère pas d'histamine, il était classiquement utilisé chez les sujets allergiques ou asthmatiques. Toutefois, il inhibe la synthèse des stéroïdes surrénaliens et peut déclencher fréquemment des crises addisoniennes. On l'abandonne actuellement au profit de la kétamine.

■ Kétamine (*Kétalar*)

Elle induit une sédation, une immobilité et une profonde analgésie. Son association au diazépam

est classique en traumatologie et dans les urgences chirurgicales. Le réveil après administration de kétamine est long et désagréable (hallucinations, cauchemars...).

■ Propofol (*Diprivan*)

C'est le plus récent des anesthésiques. Il est maniable et bien supporté. Ce composé est huileux et doit être injecté dans de l'*Intralipide*. On a décrit des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il était injecté dans son excipient original, le *Crémophore*.

■ Opioïdes

Ils sont utilisés au cours des anesthésies pour soulager la douleur. Le principal risque est celui de dépression respiratoire qui peut être antagonisé par la naloxone. L'alfentanil (*Rapifen*) et le sufentanil (*Sufenta*) sont les plus employés.

Anesthésiques locaux

L'anesthésie locale interromp la conduction nerveuse de façon réversible.

Anesthésiques injectables

■ Préparations disponibles

La procaine, allergisante, a été progressivement délaissée au profit des autres dérivés : lidocaïne (*Xylocaïne*), bupivacaïne (*Marcaïne*), articaïne (*Alphacaïne*), étidocaïne (*Duranest*).

Pour obtenir une anesthésie locale d'une durée suffisante et limiter la diffusion à partir du point d'injection, on associe l'anesthésique local à un vasoconstricteur (*Xylocaïne Adréaline*).

Des préparations de lidocaïne et bupivacaïne sont spécifiques des injections intrarachidiennes.

■ Effets indésirables

Une anesthésie locale peut produire un malaise vagal avec bâillements, pâleur, fatigue intense, sueurs, nausées. Le patient doit alors être mis en décubitus, jambes surélevées. Les réactions allergi-

ques sont exceptionnelles, accompagnées d'urticaire, de prurit, d'œdème sous-cutané et laryngé, d'une hypotension, voire d'un choc.

■ Surveillance infirmière

Un surdosage entraîne des paresthésies, une angoisse, des hallucinations évoluant vers la confusion et le coma. Il est indispensable d'**effectuer les injections strictement par voie extravasculaire** (à contrôler par des aspirations répétées).

Anesthésiques locaux de surface

Il s'agit de crème anesthésique de la peau contenant une association de lidocaïne et de prilocaïne (*Emla*).

Elle permet une anesthésie locale de la peau saine avant ponction veineuse ou sous-cutanée, avant chirurgie superficielle, instrumentale ou laser. Elle peut être également utilisée sur les muqueuses génitales de l'adulte (biopsies ou exérèse de lésions).

Des érythèmes ou des pâleurs locales consécutives à l'application peuvent se voir, bénignes et réversibles, ainsi que des prurits.

L'application sur l'œil ou à proximité des yeux, ainsi que dans le conduit auditif externe, est déconseillée.

POINTS CLÉS

1. ► Une anesthésie locale peut conduire à un malaise vagal, le patient doit alors être mis en décubitus.

Hidden page

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir Fiche, page 202)

Les AINS ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques permettant une utilisation dans de nombreuses spécialités telles que la rhumatologie, la traumatologie, l'ORL, la gynécologie etc..., mais leur utilisation doit être de courte durée sauf en rhumatologie où ils sont utilisés pour des maladies chroniques (rhumatismes inflammatoires chroniques, spondylartrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde).

La prescription du traitement AINS doit tenir compte du rapport bénéfice-risque : risques digestifs potentiellement graves par saignement (lié aux effets anti-agrégants de presque tous les AINS surtout si coprescrit à de l'Aspirine ou des AVK), hématologiques et rénaux. Il existe actuellement une nouvelle classe appelée coxib (inhibiteur de la cyclooxygénase 2) qui possède une efficacité identique aux autres AINS avec l'avantage d'avoir une meilleure tolérance digestive. Ils n'ont pas d'activité antiagrégante plaquettaire et augmentent même le risque cardio-vasculaire ce qui limite leur utilisation.

Mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases. Il existe deux sous-types de cyclo-oxygénases (cox-1 et 2). La cox-2 est responsable des prostaglandines impliquées dans la douleur et l'inflammation, alors que la cox-1 synthétise les prostaglandines constitutives qui, entre autres, protègent la muqueuse digestive. Les effets indésirables digestifs sont donc un corollaire obligé, quelle que soit la voie d'administration.

Effets indésirables

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de hiérarchisation des AINS en fonction de leurs effets indésirables, en dehors de cas très particuliers comme l'abandon de la phénylbutazone et le retrait de ses voies injectables du fait du risque hématologique.

Les propioniques (Brufen-Surgam-Profénid), oxicams (Feldène-Tilcoil), arylcarboxyliques (Voltarène) ont des effets semblables.

Les complications digestives (dyspepsies, gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, ulcérations digestives, sténoses de l'intestin grêle, œsophagite, gastrite, sigmoïdite, anorectite [suppositoire], ulcère gastro-duodéal avec ses complications telles que l'hémorragie digestive et la perforation) ont une forte incidence (0,1 à 4/1 000). Environ 10 à 30 % des patients prenant régulièrement des AINS ont un ulcère gastrique ou duodéal. Il est retrouvé une prise d'AINS chez 30 % des patients hospitalisés pour une hémorragie digestive haute. Environ 40 % des patients présentant des lésions gastroduodénales sont asymptomatiques.

La mortalité imputable aux AINS parmi les patients hospitalisés pour un ulcère hémorragique est de 5-10 %. Les complications à risque peuvent être limitées par la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons, oméprazole (Mopral).

Les manifestations d'intolérance peuvent survenir quelle que soit la dose administrée : prurit, urticaire, éruptions diverses (dont certaines gravissimes : syndrome de Lyell), œdème de Quincke, choc anaphylactique...

Les complications rénales sont diverses : insuffisance fonctionnelle aiguë, en général réversible, provoquée parfois par des associations (diurétiques, IEC), néphropathies interstitielles ou néphrites laissant des séquelles.

Il existe aussi des complications neurosensorielles, hématologiques, obstétricales (voir « aspirine », page 174)...

Deux anti-inflammatoires de la classe des coxibs, le célécoxib (Celebrex) et le tofécoxib (Vioxx), sont des inhibiteurs spécifiques des cox-2. Cela leur confère une moindre toxicité gastro-duodénale (ulcères endoscopiques, effets digestifs graves à court terme).

Le Vioxx est retiré du marché en septembre 2004 par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Seul le Célébrex (célécoxib) reste commercialisé en l'absence de contre-indication vasculaire, il a l'AMM en traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde (il n'est pas utile de lui associer un inhibiteur de la pompe à protons à titre préventif).

Les nouveaux AINS sont commercialisés pour une période probatoire de 3 ans.

Étant donné que 75 % des patients prenant des AINS ne semblent pas concernés par les complications possibles digestives des AINS, il paraît important de savoir reconnaître les patients à risques : sujets âgés, ATCD d'ulcère ou d'hémorragie digestive, association de plusieurs AINS (à éviter de toute façon), association aux corticoïdes, à l'Aspirine, ou aux anticoagulants qui favorisent le risque de saignement et patients prenant des doses élevées d'AINS ou traitement de longue durée (majoration du risque).

Une association de deux facteurs de risque classe le patient comme étant à haut risque.

Il n'a pas été formellement prouvé que la consommation de tabac et d'alcool constituait des facteurs de risque à part entière.

Une étude récente a montré que l'ulcère duodénal était plus fréquent chez les sujets infectés par *Helicobacter Pylori* (HP) sous AINS que chez les non infectés. De plus une autre étude a montré que le traitement d'une infection par HP diminue significativement le risque d'ulcère chez les patients sous AINS au long cours. Il semble donc logique d'éradiquer HP dans ces cas surtout en cas de traitement prolongé.

Interactions

Sont contre-indiqués les médicaments faisant saigner (AVK, ticlopidine, Aspirine, héparines), le lithium (risque d'augmentation de la lithémie atteignant alors des seuils toxiques), le méthotrexate (prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde qui risque d'augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate surtout quand il est associé aux pyrazolés, au kétoprofène et aux salicylés), le diflunisal (Dolobis, hémorragie digestive lors de l'association à l'indométacine).

Interactions majeures décrites avec les pyrazolés (phénylbutazone, Butazolidine) et les sulfamides

Contre-indications des AINS

Ulcère gastroduodénal évolutif

Insuffisance rénale, hépatocellulaire et cardiaque sévère

Grossesse au cours du troisième semestre, allaitement mais le Célébrex est contre-indiqué durant toute la durée de la grossesse en raison du risque tératogène

Associations médicamenteuses : AVK, aspirine, héparines, lithium, méthotrexate, diflunisal, pyrazolés (voir Interactions médicamenteuses)

Allergie aux AINS lors d'une prise antérieure

ATCD de bronchoconstriction provoquée par des AINS

Rectite en cas de prise anale

Asthme à l'aspirine

Entérocolite inflammatoire (Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique)

Déshydratation, hypovolémie

hypoglycémisants (risques d'hypoglycémie), la phénytoïne (risque de surdosage de celle-ci).

Il n'y a pas lieu d'associer Aspirine et autre AINS, deux AINS, corticoïdes et AINS (favorisant ainsi le risque de survenue d'ulcères et d'hémorragies digestives).

Surveillance

La surveillance clinique repose sur l'évaluation de l'efficacité du traitement sur les symptômes (douleur, handicap fonctionnel).

Surveillance de la tolérance : effets secondaires potentiellement graves notamment digestifs. La tolérance digestive est améliorée lors de la prise des AINS au milieu des repas. La prise de topiques digestifs en cas de brûlures digestives se fait à distance de la prise d'AINS et surtout pas simultanément (éducation du patient).

En cas de diarrhée ou dyspepsie persistante, il faut proposer un autre AINS. En cas de réaction allergique type prurit ou lésions cutanées, il convient de changer de classe d'AINS.

Sur le plan biologique, et surtout en cas de traitement prolongé surveillance des paramètres biologiques tels que la NFS, le ionogramme sanguin pour dépister une tendance à l'hyperkaliémie et à l'hyponatrémie, la créatinine (dépistage d'une insuffisance rénale), le bilan hépatique et la protéinurie.

Les complications graves

► **Hémorragies** : digestives, extradiigestives liées aux propriétés antiagrégantes de la plupart des AINS surtout si co-prescrit à l'Aspirine ou des AVK. Ces complications graves imposent l'arrêt du traitement et une prise en charge hospitalière.

► **Ulcères gastroduodénaux** dont les facteurs de risque prédisposants sont l'âge, les ATCD d'ulcères, les associations AINS (Aspirine, glucocorticoïdes, AINS), les pathologies rénales et la dyspepsie (sous AINS).

► **Rénales** : concernent des patients fragilisés par une insuffisance rénale préexistante, ou d'âge > 65 ans, ou si hypovolémie, ou si association à des IEC ou des diurétiques.

► **Risque hypertensif aggravé ou induit**, risque d'infarctus du myocarde et d'AVC avec le rofécoxib (Vioxx) ayant justifié l'arrêt de sa commercialisation en 2004. Mais il faut savoir que ces effets existent avec tous les AINS (rôle athérogène et action sur la pression artérielle).

► **Hématologique** : agranulocytose sévère, atteinte d'une lignée, mais restent rares.

► **Cédèmes**.

► **Réaction allergique bénigne** jusqu'au syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson.

► **Hépatiques** : cholestase ou cytolysé en général modérée.

► **Choc anaphylactique**, œdème de Quincke, bronchospasme nécessitant l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes comprennent deux types de substances : les hormones naturelles (cortisol et cortisone) et les molécules de synthèse commercialisées pour leurs effets thérapeutiques plus puissants et leurs effets minéralocorticoïdes (rétention hydrosodée, fuite potassique) moindres.

Mécanisme d'action

La forme libre des corticoïdes rentre dans la cellule et se fixe sur un récepteur, situé non pas sur

la membrane mais à l'intérieur de la cellule, de façon très spécifique. Le complexe est alors activé, migre au niveau du noyau où il stimule la transcription d'ARNm, ce qui augmente la synthèse de certaines protéines effectrices responsables de leurs effets. Ils augmentent ainsi la synthèse de la lipocortine qui inhibe la phospholipase A2, réduisant ainsi la synthèse des médiateurs lipidiques de l'inflammation, prostaglandines et leucotriènes, à partir de l'acide arachidonique.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

– une insuffisance surrénalienne (rare) par l'apparition d'une hypotension, d'une asthénie et de troubles digestifs associés (en général elle se manifeste lors d'un « stress » associé) ;

– la réapparition des signes cliniques de la maladie (rebond en particulier dans l'asthme, le rhumatisme articulaire aigu et la plupart des rhumatismes inflammatoires).

La surveillance biologique porte sur la kaliémie, la glycémie, la CRP, l'urémie et la créatininémie. Si des NFS sont pratiquées, il faut se souvenir que la polymyélémie est habituelle sous corticothérapie et n'est pas synonyme d'infection.

La surveillance est mensuelle pour les traitements prolongés.

Chez un patient sous AVK, recevant des bolus de corticoïdes, l'INR peut s'allonger et doit de ce fait être surveillé avant et après le bolus.

Sur le plan morphologique : une radio de thorax est demandée en cas d'ATCD de tuberculose et un bilan ostéodensitométrique est indiqué en cas de risque d'ostéoporose tous les 18 mois environ.

À l'issue du sevrage, le malade doit être protégé en cas de situation de stress prévisible telle qu'une intervention chirurgicale qui risque d'induire une poussée d'insuffisance surrénale par une injection de corticoïdes retard IM la veille de l'intervention et de l'hydrocortisone IV le jour suivant l'intervention.

Prise en charge des complications de la corticothérapie

Désordres hydroélectriques	Régime sans sel ou pauvre en sel (2 g/j), apport de potassium par voie orale (sirop), surveillance du poids, mise en place d'un traitement antihypertenseur.
Troubles métaboliques	Insulinothérapie si besoin en cas de diabète induit ou ajustement du traitement antidiabétique si diabète initial, régime pauvre en sucres rapides
Troubles digestifs	Prévention primaire ou secondaire des lésions gastroduodénales en cas d'utilisation conjointe d'AINS ou d'Aspirine (traitement par inhibiteurs de la pompe à protons).
Troubles neuropsychiques	Initialiser un traitement antidépresseur ou neuroleptique, administrer le traitement le matin.
Troubles musculaires et osseux	Traitement par biphosphonates d'une ostéoporose avérée fracturaire, supplémentation vitamino-calcique (vitamine D et calcium 1 g/j), régime riche en protéides.
Effet rebond : reprise de la maladie	Reprendre la corticothérapie.
Infection	Sevrage exceptionnel en cas de survenu d'un herpès cornéen en raison du risque de cécité Si l'infection met en jeu le pronostic vital, une dose minimale de corticoïde est tout de même maintenue pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez des patients traités sur une longue durée. Traitement antibiotique adapté après prélèvement et antibiogramme.
Troubles endocrinologiques : syndrome de cushing iatrogène (hypocortisolisme)	Administer la dose quotidienne à 8 h du matin ou double un jour sur deux.

Voies locales non dénuées de risques

Il faut penser à respecter des règles d'hygiène strictes lors de l'application des traitements locaux, et ne pas les employer sur des lésions infectées (infections bac-

térienne, mycosique, virale). Ne jamais instiller un collyre corticoïde sur une kératite herpétique.

Les applications sur de grandes surfaces ou l'emploi de pansements occlusifs peuvent conduire à la résorption de doses importantes et à des effets généraux.

Hidden page

son effet immunosuppresseur. Ce médicament est réservé seulement maintenant à la maladie de Crohn.

Médicaments de l'arthrose

■ Inhibiteurs de l'interleukine 1

L'arthrose est une maladie dégénérative des articulations au cours de laquelle la sécrétion de métalloprotéases, induite par les cytokines dont l'interleukine 1, altère le cartilage. La diacérhéine (Art 50, Zondar) inhibe *in vitro* l'interleukine 1. Son introduction peut éventuellement limiter la consommation des AINS chez les sujets présentant une arthrose.

Son efficacité ne se développe qu'au bout de deux mois de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont des diarrhées (10 %).

Définition. Les cytokines sont des médiateurs cellulaires (notamment macrophagiques et monocytaires) produits pendant la réaction inflammatoire, qui induisent et propagent l'inflammation. Certaines d'entre elles, comme l'interleukine 1 entraînent la production d'enzymes qui détruisent le collagène, le cartilage et les os.

■ Traitements symptomatiques de l'arthrose

La chondroïtine sulfate (Chondrosulf-Structum) participe *in vitro* au métabolisme du cartilage.

Viscosupplémentation : les acides hyaluroniques disponibles pour des injections intra-articulaires ayant l'AMM (1 traitement par an et par genou) sont : Adant, Arthum, Durolane, Hyalgan, Sinovial, Structovial, Supartz, Synvisc, Viscosméal qui sont prescrits et administrés par des spécialistes en rhumatologie, en orthopédie ou en médecine physique.

La surveillance d'un traitement de l'arthrose :

La clinique renseigne sur la place des traitements symptomatiques antalgiques à prescrire ou à réévaluer grâce aux indices algofonctionnels de Lequesne des coxopathies et des gonopathies qui évaluent la douleur ou la gêne : nocturne, diurne, à la station debout, au piétinement, à la marche, et à la station assise prolongée sans se lever (2 h). Elle étudie aussi le dérouillage matinal, le périmètre de marche et enfin les difficultés de la vie quotidienne.

Principes de traitement de l'arthrose

1) Traitement des douleurs

1) Antalgiques : paracétamol (recommandé par l'EULAR 2004) jusqu'à 4 g/j à long terme en cas de succès.

2) Traitement symptomatique d'action retardée à prendre au long cours

2) AINS en cas de poussées ou si les antalgiques comme le paracétamol sont insuffisants.

3) Viscosupplémentation : injections intra-articulaires

3) Injections intra-articulaires de corticoïdes en suspension.

4) Mesures non médicamenteuses

Efficacité prouvée sur les symptômes, effets structuro-modulateurs ou chondroprotecteur : Chondrosulf-Structum, Art50, Zondar, Piasclédine.

5) Chirurgie

Acides hyaluroniques : AMM pour un traitement par an et par genou.

Prévention des attitudes physiques vicieuses (flexum du genou) et tenter de faire conserver une bonne trophicité péri-articulaire (éducation du patient).

Remplacement prothétique.

Médicaments de la goutte

La goutte est la manifestation pathologique de l'hyperuricémie. Elle est la conséquence de la dispersion de dépôts intra-articulaires uratiques et est plus fréquente chez l'homme.

■ Colchicine

C'est le traitement de la crise aiguë de goutte et un test diagnostique de la maladie. Elle possède un effet anti-inflammatoire particulier et inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate.

C'est un médicament dangereux car ses doses toxiques (6-8 mg/j) sont très proches des doses actives. Elle entraîne chez tous les sujets une diarrhée importante, dose-dépendante, justifiant la coprescription d'un antidiarrhéique (Imodium). Le schéma posologique est strict : 3 mg à J 1, 2 mg à J 2 puis 1 mg pendant 8 jours.

■ Hypo-uricémiants

Il s'agit du traitement de fond de la maladie, destiné à limiter le nombre de crises aiguës de goutte. Il n'est commencé qu'après échec du régime diététique limitant les apports d'acide urique et constitue un traitement à vie.

LES INHIBITEURS DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE URIQUE (allopurinol [Zyloric]), sont de très loin les plus utilisés. Ils bloquent la xanthine-oxydase et empêchent la formation d'acide urique à partir de ses précurseurs, plus facilement éliminés dans les urines. Ils entraînent des troubles digestifs, des éruptions parfois graves (dermatoses bulleuses), des hépatites, des accidents hématologiques... Ils potentialisent les AVK et les effets cutanés de l'ampicilline. On doit les associer à de la colchicine (1 mg/j) durant le premier mois de traitement.

LES URICO-ÉLIMINATEURS (benzbromarone [Désiric]) exposent au risque de lithiase urique et sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, d'antécédents de lithiase et d'hyperuraturie. Ils doivent être associés à une alcalinisation des urines.

Médicaments de l'os

Médicaments de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une affection diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et des modifications du tissu osseux qui conduisent à une augmentation de la fragilité de l'os entraînant des fractures.

Cette maladie peut être primitive ou secondaire à un traitement glucocorticoïde au long cours et/ou à forte dose. Deux mécanismes essentiels interviennent dans l'ostéoporose primitive : les carences en œstrogènes responsables d'une hyperrésorption de l'os et les carences en calcium. La carence calcique est très fréquente chez le sujet âgé, elle résulte d'un défaut alimentaire d'apport et d'une diminution de l'absorption digestive.

Les causes secondaires sont : métastases osseuses, dysglobulinémie, hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercortisolisme surrénalien (maladie de Cushing), acromégalie, hypogonadisme, hémochromatose, rhumatismes inflammatoires chroniques, alcoolisme et cirrhose hépatique, traitement prolongé par l'héparine, maladie de Parkinson, ostéoporose d'immobilisation...

Les complications sont en premier lieu les fractures :
– du col, franche avec une impotence fonctionnelle totale ou de contrainte accompagnée d'une douleur inguinale avec boiterie nécessitant une mise en décharge qui évitera la fracture complète ;

– le tassement vertébral s'accompagne de douleur lombaire ou dorsale, brutale, mécanique avec une impotence fonctionnelle variable.

Dans tous les cas il faut couvrir le patient contre le risque de phlébites avec une héparinothérapie. Le nursing a une place importante (25 % des sujets âgés décèdent dans les premiers mois suite à une fracture du col).

■ Le traitement hormonal substitutif (THS)

C'est le seul traitement qui ait fait la preuve d'un rôle préventif en réduisant la perte osseuse. Le traitement est le 17-bêta-estradiol utilisé par voie percutanée (gel ou patch) ou orale, continu ou discontinu, associé à des progestatifs du 12^e au 24^e jour du cycle. Il est prescrit sous stricte surveillance gynécologique en respectant les contre-indications, notamment les antécédents de cancer

du sein et de l'utérus, les maladies auto-immunes avec syndrome des antiphospholipides et les maladies thromboemboliques.

■ Le calcium

Il est utilisé en traitement d'appoint, pour compléter l'apport calcique alimentaire de telle façon que le sujet reçoive en tout 1 à 1,5 g/j de calcium. De nombreuses spécialités sont commercialisées (Cacit, Densical, Calperos, Eficel...).

En cas d'insuffisance rénale, il convient de contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie (qui ne doit pas dépasser 350 mg/j) et de réduire les doses. Les immobilisations prolongées entraînent une hypercalcémie et les antécédents de lithiase calcique sont des contre-indications.

L'association aux digitaliques peut potentialiser leur toxicité. Le calcium empêche la résorption des tétracyclines et doit être administré à distance (> 3 h) de l'antibiotique.

L'association à un traitement vitaminique D est justifié lorsque les stocks vitaminiques du sujet sont bas (sujet âgé institutionnalisé). Des formes galéniques associant les deux principes actifs existent : Orocal D3, Idéos, Calciose...

■ Les biphosphonates

Les biphosphonates sont des agents antiostéoclastiques et qui ralentissent le remaniement osseux. Ils ont une structure voisine d'un composant de l'organisme, le pyrophosphate, qui inhibe la dissolution et la perte de substance minérale des os et présentent une grande affinité pour les cristaux osseux. Ils possèdent comme indication le traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée (Fosamax, Didronel 400).

Effets indésirables

La tolérance digestive de ces médicaments doit être rigoureusement surveillée. Ils peuvent entraîner des œsophagites, des dysphagies, des ulcérations œsophagiennes. Le mode d'administration doit être rigoureusement respecté pour les éviter : prise le matin à jeun, avec un grand

verre d'eau, en position assise ou debout, au moins une demi-heure avant le petit-déjeuner et sans s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise. Toute nourriture riche en calcium doit être proscrite dans les deux heures qui suivent la prise du médicament (inhibition de la résorption du biphosphonate par le calcium).

Contre-indications

Les biphosphonates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, de maladie de l'œsophage.

Mode d'emploi

Il dépend de la spécialité, traitement continu pour l'alendronate (Fosamax) et le risédronate (Actonel), cyclique (14 jours tous les trois mois en alternance avec du calcium 1 g/j) pour l'etidronate (Didronel).

■ Modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (SERM)

Ces médicaments (raloxifène : Evista ou Optruma) sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme déjà ménopausée et permettent de restaurer la masse osseuse après fracture du col du fémur (récupération d'os cortical) et après tassement vertébral (récupération trabéculaire). Ils peuvent se prendre à n'importe quel moment de la journée.

Ils modulent l'effet des œstrogènes, réduisent la perte osseuse et l'incidence des fractures vertébrales. Ils exercent des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique en réduisant le LDL-cholestérol; toutefois leur bénéfice dans les maladies cardiovasculaires n'est pas à ce jour démontré. Ils n'exercent aucun effet agoniste œstrogénique sur le tissu mammaire mais leur effet à long terme sur l'incidence des cancers du sein est à confirmer. Le traitement est contre-indiqué en cas d'antécédents thromboemboliques, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de saignement génital inexpliqué, et chez des femmes ayant un cancer du sein ou de l'endomètre.

Restauration de la masse osseuse et lutte contre la perte osseuse	Principes de traitement de l'ostéoporose – Supplémentation vitamino calcique : Orocal D3, Cacit 1000, Idéos, surtout chez le sujet âgé en prévention des fractures du col, à la dose habituelle de 500 mg/j à 1,2 g/j de calcium élément. Quand il est associé à la vitamine D, la dose est de 400 UI. – Biphosphonates : Fosamax 70 mg/semaine, Actonel 35 mg/semaine, Didronel 400 mg/j pendant 2 semaines tous les 3 mois. La prise se fait à jeun avec un grand verre d'eau et demi avant le petit déjeuner et sans s'allonger pour éviter tout reflux. – SERM (Évista, Optruma) restaurent la masse osseuse. Surtout utilisés en période post ménopausique (AMM) 1 cp/j dosé à 60 mg pour une durée préconisée de 3 ans : Hormonothérapie substitutive : chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose en prévention des fractures vertébrales non traumatiques (AMM).
Traitement visant à stimuler la formation osseuse	– Protélos (rénelate de stoncium) 2 g/j. – Forstéo (tériparatide) réservé aux ostéoporoses graves, 20 µg/j pendant 18 mois.
Traitement des fractures	– Chirurgie orthopédique, les tassements vertébraux nécessitent un repos (consolidation de 4-8 semaines, et durée de l'impotence d'environ 2-3 semaines), sous anticoagulation pour éviter le risque de phlébite et sous des antalgiques (non AINS). – Préventions des escarres et mise au fauteuil dès que possible.
– Il vise à éliminer une ostéomalacie surajoutée, recherche une cause à l'ostéoporose, surveille le bilan de l'ostéoporose tous les 6 mois. – L'absorptiométrie permet d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 18 mois.	Bilan avant traitement de l'ostéoporose – Biologique : NFS, plaquettes, VS, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, calciurie des 24 h, électrophorèse des 24 h, dosage de la vitamine D, clairance de la créatinine, TSH, ferritinémie. – Ostéodensitométrie osseuse permettant de définir 4 niveaux de risque : – sévère = T-score < - 2,5 avec événement fracturaire, – sévère = T-score < 2,5 sans fracture, – ostéopénie -1 > T-score > - 2,5, – masse osseuse normale T-score > - 1.
Prévention de l'ostéoporose	Prévention de l'ostéoporose – Traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose en prévention des fractures vertébrales non traumatiques. – Correction du déficit vitamino-calcique chez le sujet âgé. – Correction de l'ostéopénie pré-fracturaire chez des femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose. – En cas de corticothérapie : prescription de dose de corticoides la plus faible possible associée éventuellement à une calcithérapie, de la vitamine D, ou des biphosphonates.
Prévention des chutes et des fractures	– Kinésithérapie régulière pour améliorer la force musculaire des membres inférieurs et la marche. – Aménagement du lieu de vie avec un ergothérapeute (évacuation des tapis de sol, aménagement des meubles, salle de bains). – Apprentissage pour éviter les chutes. – Prévention des accidents iatrogéniques (traitement hypotenseur, diurétiques, anti-arythmiques, somnifères, benzodiazépines à effet prolongé). – Hygiène de vie, correction des troubles de la vue et de l'équilibre, régime alimentaire apportant suffisamment de protéides. – Dépistage des fractures asymptomatiques par un bilan radiologique (tassement vertébral).

Hidden page

Hidden page

Hidden page

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
anti-inflammatoires non stéroïdiens

Classe	DCI	Médicaments
ANTI-INFLAMMATOIRES	kétoprofène diclofenac ibuprofène piroxicam	Profénid Voltarène Brufen Feldène
Administration		Surveillance
PO : tous. IM, suppositoires, IV.		Efficacité du traitement Diminution des signes inflammatoires (douleur, chaleur, rougeur). Tolérance – effets indésirables Clinique : nausées, épigastalgies, ulcère, insuffisance rénale, asthme, allergies cutanées, troubles hématologiques.
Pratique IDE		
– Surveiller l'efficacité par EVA, mobilité articulaire, chaleur. – Connaître les effets secondaires, notamment risque hémorragique.		
Éducation – Conseils au patient		
Les AINS sont utilisés dans le traitement des algies aiguës à dose « d'attaque » (maximale) avec diminution progressive. Dans les maladies chroniques (rhumatismes, arthrose...), la dose minimale efficace associée à un traitement de fond sera recherchée. Ils perturbent la crase sanguine (le temps de saignement). Ils doivent donc être arrêtés 7 à 10 jours avant un geste chirurgical même minime. – Un pansement gastrique peut être utilisé en cas d'antécédent d'ulcère ou d'épigastralgie ou encore chez le sujet à risque (sujet âgé, ATCD digestifs). L'oméprazole (Mopral) est indiqué dans la prévention des accidents digestifs graves dans ces groupes à risques. – Le risque hémorragique doit toujours être présent à l'esprit. Les anti-Cox-2 semblent moins agressifs, mais ne sont pas dénués de risques. Ils ne perturbent pas le temps de saignement. Attention aux interactions médicamenteuses : pas d'introduction médicamenteuse sans avis médical. Il existe des AINS en gel pour application locale (arthrose des petites articulations, traumatismes, entorses...). Des réactions cutanées d'intolérance peuvent être observées (rougeur, prurit, photosensibilisation).		

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :

Prednisone (Cortancyl)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp à 1, 5, 20 mg; – les comprimés sont à prendre de préférence le matin, en principe au milieu d'un repas pour diminuer les risques de gastralgies. – C'est un anti-inflammatoire stéroïdien.	Efficacité Régression des signes inflammatoires cliniques. Surveiller : • la température; • le poids; • l'appétit; • la douleur (échelle d'évaluation EVA). Tolérance – Clinique : • digestive : gastralgies (attention aux ulcères), surveillance des selles (noires méléna, elles signalent un saignement digestif); • musculaire : faiblesse musculaire • cutanée : vergetures, amincissement de la peau, fragilité capillaire, faciès lunaire, hirsutisme • cardio-vasculaire : HTA, œdèmes, hématomes, risques de rétention hydrosodée; • neurologique : excitation, insomnie, syndrome dépressif; • ophtalmologique : troubles de la vue. – Biologique : • natrémie, kaliémie (risque d'hypokaliémie), dyslipidémie; • calcémie, phosphorémie; • NFS; • glycémie (effet diabétogène).
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – donner au patient une éducation diététique : régime désodé, pauvre en sucres rapides, riche en protides, pauvre en graisse; – indiquer les mesures associées : protecteur gastrique à prendre à distance des corticoides pour éviter une diminution de leur absorption digestive, supplémentation phosphocalcique; – demander au patient de surveiller régulièrement sa TA et son poids; – prévenir le patient diabétique que son diabète risque d'être déséquilibré par les corticoides (qui sont hyperglycémisants); – demander au patient de consulter rapidement le médecin en cas de fièvre (car il existe un risque accru d'infections), de se soigner impérativement en cas de plaie qui doit être soigneusement désinfectée ; – informer du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement qui s'effectue impérativement à doses dégressives par paliers; – informer du risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt des traitements au long cours surtout si une exposition à un stress est prévue : opération chirurgicale, ablation dentaire. Le patient doit consulter le médecin en cas d'asthénie importante. Il ne doit jamais arrêter brutalement le traitement, mais toujours suivre les directives médicales; – sensibiliser le patient sur la bonne tenue (à jour) de son carnet de vaccination (pas de vaccins vivants); – prévenir de ne pas prendre d'aspirine en cas de céphalées ou d'autres affections; – demander le maintien d'une activité physique régulière.	

Hidden page

Hidden page

■ Analogues des bases puriques

Ce sont des analogues de l'hypoxanthine, de l'adénosine ou de la guanine, inhibant la synthèse des nucléotides et leur incorporation dans l'ADN (tableau 17.1).

Tableau 17.1 Principaux analogues des bases puriques.

DCI	Nom de spécialité
mercaptopurine	<i>Purinéthol</i>
pentostatine	<i>Nipent</i>
cladribine	<i>Leustatine</i>
fludarabine	<i>Fludara</i>

■ Analogues des bases pyrimidiques

Proches de l'uridine ou de la cytosine, ils inhibent la synthèse des nucléotides et leur incorporation dans l'ADN (tableau 17.2).

Tableau 17.2 Principaux analogues des bases pyrimidiques.

DCI	Nom de spécialité
5-fluoro-uracile ou 5-FU	<i>Fluoro-uracile</i>
cytarabine ou ARA-C	<i>Aracytine, Cytarbel</i>

■ Divers

L'hydroxycarbamide (Hydrée), proche de l'urée, inhibe la ribonucléase diphosphate réductase. Le gemcitabine ou dFdC (Gemzar) est métabolisé en nucléosides di- ou triphosphates entraînant une inhibition de la synthèse d'ADN et une apoptose cellulaire.

Définition. L'apoptose est une mort cellulaire programmée, différente de la nécrose et n'entraînant pas d'inflammation.

Médicaments agissant directement sur l'ADN

■ Agents alkylants

Ils remplacent un proton par un agent alkyle et se lient de façon irréversible à l'ADN. Ils possè-

dent en général deux groupements réactifs et forment des ponts intercaténaux entre deux guanines adjacentes ou intercaténaux entre guanine et cytosine, bloquant ainsi la réplication de l'ADN.

Tableau 17.3 Principaux agents alkylants.

DCI	Nom de spécialité
cyclophosphamide	<i>Endoxan</i>
isofosfamide	<i>Holoxan</i>
melphalan	<i>Alkéran</i>
chlorambucil	<i>Chloraminophène</i>
thiotépa	<i>Thiotépa</i>
mitomycine	<i>Amétycine</i>
busulfan	<i>Myléran</i>
NITROSO-URÉES	
carmustine (BCNU)	<i>Bicnu</i>
lomustine (CCNU)	<i>Bélustine</i>
fosfomustine	<i>Muphoran</i>
streptozocine	<i>Zanosar</i>

■ Agents intercalants

L'agent, molécule polycyclique plane, se glisse entre les plateaux que constituent deux paires de bases contiguës de l'ADN. Cela désorganise l'ADN et inhibe sa réplication et sa transcription.

Tableau 17.4 Principaux agents intercalants.

DCI	Nom de spécialité
ANTHRACYCLINES	
doxorubicine	<i>Adriablastine</i>
épirubicine	<i>Farmarubicine</i>
pirarubicine	<i>Théprubicine</i>
ANTHRAQUINONE	
mitoxantrone	<i>Novantrone</i>

■ Agents scindants

C'est le mécanisme d'action de la bléomycine (Bléomycine), qui forme un complexe stable avec le fer, puis avec l'ADN qui entraîne des cassures monocaténaux et bicaténaux et génère des radicaux libres.

Hidden page

Effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses

La chimiothérapie n'a pas de sélectivité d'action sur les cellules tumorales : elle se révèle toxique pour l'ensemble des tissus à renouvellement rapide, en particulier les cellules hématopoïétiques, la muqueuse digestive, l'épithélium vésical, les follicules pileux.

Elle est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Toxicités aiguës

Son incidence et sa sévérité dépendent de la dose administrée et des modalités d'administration. On peut la prévenir en partie par des mesures appropriées (voir les conduites à tenir). Les toxicités aiguës sont en général réversibles ; elles apparaissent quelques heures à quelques jours après le début du traitement.

▲ Toxicité hématologique

Elle est maximale au 8^e-10^e jour de traitement.

LEUCOPÉNIE ET ACCIDENTS INFECTIEUX : on peut employer des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF [Granocyte, Neupogen]) ou des lignées granulocytaires et macrocytaires (GM-CSF [Leucomex]) ; il faut isoler les patients neutropéniques et donner une couverture antibiotique IV large (avant identification du germe) et bien sûr décaler la cure.

THROMBOPÉNIE : en dessous de 100 000/mm³, elle entraîne un risque hémorragique et elle doit être compensée par une transfusion de plaquettes quand la numération est < 20 000.

ANÉMIE : il faut la compenser par des transfusions pour qu'elle n'aggrave pas d'autres toxicités (rénale) ; on cherche à maintenir l'hémoglobine à 8 g/dL (10 g/dL chez un sujet âgé et/ou présentant une tare). L'érythropoïétine recombinante (Eprex, Recomon) corrige et prévient les anémies induites par le cisplatine.

Surveillance par NFS et la clinique. Respecter la durée des phases d'intercure d'environ 2 à 3 semaines.

▲ Immunosuppression

Elle augmente les infections mycosiques, virales ou à *Pneumocystis carinii*.

▲ Toxicité digestive

Les vomissements ont à la fois un mécanisme central et périphérique. Ils sont plus importants pour les fortes doses et les associations d'agents émétisants. Les plus émétisants sont le cisplatine, les anthracyclines, le cyclophosphamide, la cytarabine...

On administre des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (Zophren, Kyril, Navoban, Anzèmet), des corticostéroïdes et des neuroleptiques (métoclopramide, alizapride) pour les juguler.

Les diarrhées sont moins fréquentes (5 à 15 %), parfois infectieuses.

Des diarrhées précoces sont observées sous Campto en rapport avec un syndrome cholinergique et se corrigent avec de l'atropine (s/c 0,5 mg), lorsqu'elles sont retardées de 4-8 jours après la perfusion, donner du loperamide (2 mg/2 h). Des constipations sont observées avec les alcaloïdes de la pervenche.

▲ Toxicité rénale

Observée surtout avec le méthotrexate et le cisplatine, elle est prévenue par une hyperdiurèse sodée et parfois du furosémide. L'hydratation avant et après la chimiothérapie est indispensable avec alcalinisation des urines. Surveiller le pH des urines avec le méthotrexate (> 7). Adaptation de la dose de cisplatine (créatinine entre 110 et 130 : ajuster à 50 % de la dose et arrêt si créatinine > 130).

▲ Toxicité cutanée

- Mucite : bains de bouche en prévention [Ehadril] à renouveler plusieurs fois par jours ;
- stomatite : bien expliquer au patient l'importance de l'hygiène buccale, de sucer des glaçons,

de pratiquer des bains de bouches réguliers (allopurinol 8 mg/mL).

- en cas de candidose : bains de bouche bicarbonatés 14 pour mille, avec 5 cuillère à soupe d'Eludril (sans fungizone) + Triflucan 100 mg solution buvable (2 cuillères-mesure à diluer dans de l'eau) 1 fois par jour;
- alopecie, que l'on peut prévenir en réfrigérant le cuir chevelu (casque réfrigérant), le patient doit être prévenu du caractère réversible de l'alopecie;
- onychodysplasie (docétaxel [Taxotère]);
- réactions caustiques au point d'injection.

L'administration doit être strictement IV de préférence par une voie centrale par un cathéter long ou via une chambre implantable et non par voie périphérique. Le rinçage abondant de la veine perfusée est indispensable avant la chimiothérapie avec 20 à 30 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. Les extravasations accidentelles doivent être traitées immédiatement en raison du risque de nécrose des tissus. Elles peuvent être aspirées par des ponctions sous-cutanées. Des pansements froids sont utiles en cas d'incident avec les anthracyclines et chauds avec les vincalcaloïdes.

Neurotoxicité

Elle est observée avec les alcaloïdes de la pervenche, les taxanes, le cisplatine. Elle peut être périphérique (troubles de sensibilité, hyporéflexie) et centrale (épilepsie, hypersécrétion d'ADH, confusion, syndrome cérébelleux). Il existe une dose maximale à respecter au-delà de laquelle apparaît une neurotoxicité périphérique (au-delà de 400 mg/m² dose cumulée, réduire ou arrêter le cisplatine).

Accidents

Des accidents cardiaques (troubles du rythme, nécrose myocardique, spasme coronarien avec le 5FU), hépatiques (cytolyse) ou allergiques peuvent également survenir.

Toxicités chroniques

Elles se manifestent après plusieurs administrations de polychimiothérapies et sont inconstamment et/ou incomplètement réversibles. Il s'agit :

- de toxicité cardiaque : insuffisance cardiaque par toxicité cumulative due aux anthracyclines (doxo-

rubicine : 550 mg/m², épirubicine : 900 mg/m²) est dépistée en surveillant la fonction ventriculaire gauche par une échographie cardiaque;

- cirrhose hépatique, hépatite chronique (méthotrexate, citarabine);
- leucémies secondaires (alkylants, anthracyclines, épipodophyllotoxines);
- atrophie corticale, leuco-encéphalite (méthotrexate);
- fibrose pulmonaire (bléomycine);
- insuffisances rénales (nitroso-urées);
- oligo-azoospermies, aménorrhées;
- surdité-acouphènes : au-delà de 400 mg/m² de dose cumulée irréversible avec le cisplatine.

Surveillance infirmière

La surveillance repose sur le dépistage des effets indésirables précédemment décrits. Le risque infectieux chez cette personne immunodéprimée étant majeur, l'infirmier(e) doit être attentif(ve) à la protéger contre tout risque de contamination nosocomiale (hygiène et asepsie).

La surveillance hématologique est primordiale ainsi que le dépistage des premiers signes de surinfection sur leucopénie (fièvre...) et/ou d'hémorragie sur thrombopénie (ecchymoses, hématurie).

Il faut savoir se protéger lors de la préparation des seringues (inhalation, contact cutané). L'idéal est de préparer les seringues avec gants, blouses à manches longues et poignets élastiques, masque et lunettes à protection latérale et sous hotte stérile avec champs de protection avec face absorbante et face imperméable. Le matériel utilisé doit être évacué dans des containers spécifiques (déchets à haut risque).

La manipulation des produits anticancéreux a fait l'objet d'une circulaire ministérielle (n° 678 du 3 mars 1987).

La préparation des médicaments doit être très rigoureuse, en respectant scrupuleusement les doses et les protocoles. Cela demande une coopération étroite entre les prescripteurs et l'équipe infirmière.

Bien surveiller le point d'injection est indispensable pour limiter l'extravasation. L'infirmier(e) doit penser à commencer par le composé le moins caustique pour la veine et à rincer la veine entre chaque composé. Il faut bien rincer la veine avant

toute administration IV (5-20 mL de solutés de perfusion qui sont ensuite aspirés ce qui contrôle la bonne position de l'aiguille dans la veine) puis en fin d'injection par 20-50 mL de solutés afin de rincer l'endothélium veineux.

Il faut absolument arrêter l'injection en cas d'extravasation.

Le soutien du patient passe par la surveillance du respect des gestes faciles qui améliorent son confort : soins buccaux, fractionnement du repas, antiémétiques, casque réfrigérant pour retarder la survenue de l'alopecie. Il faut veiller à dépister les manifestations d'intolérance immédiate lors du protocole d'administration ainsi que celles liées à une toxicité aiguë.

Enfin et surtout l'infirmier(e) va être au premier plan pour servir de lien permanent entre le patient (et sa

famille) et l'équipe médicale. L'infirmier(e) doit être à l'écoute du patient pour lui venir en aide, l'aider à assumer sa maladie, l'informer progressivement sur l'évolution et les traitements entrepris. La relation de confiance entre médecin, malade et équipe soignante repose en grande partie sur la disponibilité, la capacité d'écoute, la compétence de l'infirmier(e). L'établissement d'une telle relation est le prérequis indispensable à la bonne réalisation du traitement.

POINTS CLÉS

1. ► Le risque infectieux chez le patient sous anticancéreux immunodéprimé est majeur. Le malade doit être protégé en permanence de toute contamination nosocomiale.

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
cisplatine (Cisplatyl)

Administration	Surveillance
<i>Forme injectable uniquement :</i> – flacon de 10, 25, 50 mg; – perfusion lente sur 3 à 8 heures. Une hyperhydratation par solution glucosée doit précéder, accompagner et suivre la perfusion de cisplatine. Le cisplatine s'administre de préférence dans une chambre implantable pour perfusion. Attention : précautions à prendre vis-à-vis de la préparation (hotte à flux).	Efficacité Essentiellement clinique, paraclinique et à long terme. Tolérance – Clinique : • digestive : nausées, vomissements; • cutanée : attention à l'extravasation cutanée; • neurologique : fourmillements, déficit moteur; • ORL : acouphènes, surdité; • infectieuse : surveiller la température. – Biologique : • NFS, plaquettes (aplasie); • urée, créatinine; • natrémie, kaliémie. – Audiogramme.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – apprendre au patient à surveiller l'apparition de troubles auditifs ou de manifestations neurologiques; – bien lui signaler de consulter en urgence en cas d'hyperthermie après une cure de cisplatine; – l'informer des risques infectieux et de leur surveillance; – l'informer des risques de thrombopénie et de la prévention des manifestations hémorragiques (rasage, prélèvement sanguin, blessures ...).	

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Trois degrés de toxicités des anticancéreux

Toxicité immédiate :

- digestifs : nausées, diarrhée et constipation;
- réaction d'hypersensibilisation : œdème, prurit, réaction asthmatique, hypotension, fièvre;
- toxicité locale liée à l'injection IV (éviter l'abord veineux périphérique et préférer l'abord central);
- rein et voie urinaire : néphrotoxicité et cystite hémorragique;
- cœur : trouble du rythme, modifications ECG;
- foie : ictère.

Toxicité précoce :

- hématologique : neutropénie et infections, thrombopénie et anémie;
- muqueuses : mucite et stomatite;
- alopecie.

Toxicité retardée :

- cœur : cardiomyopathie, insuffisance cardiaque (attention aux doses cumulées), infarctus;
- reproduction : oligozoospermie, aménorrhée et tératogénicité;
- leucémie aiguë secondaire;
- neurologique : neuropathies périphériques sensitives secondaires invalidantes, ototoxicité.

Surveillance avant administration d'une chimiothérapie : « FEU VERT » ou « OK-CHIMIO »

Bilan biologique :

Fait quelques jours avant la date de la chimiothérapie.

En cas d'anomalies :
réduire les posologies de médicaments anticancéreux ou différer la chimiothérapie.

- leucocytes > 2000 ou $3000/\text{mm}^3$ (2-3 giga/L);
- polynucléaires neutrophiles $> 1500/\text{mm}^3$ (1,5 giga/L);
- plaquettes $> 100000/\text{mm}^3$ (100 giga/L);
- bilan hépatique : bilirubine $< 20 \mu\text{mol/l}$ et transaminases $< 3\text{N}$;
- créatininémie $< 140 \mu\text{mol/L}$.

Examen clinique :

Évaluer l'état général, les effets indésirables du cycle précédent (intercure, grade 0 à 4), l'examen clinique, la bandelette urinaire, l'analyse d'éventuels examens morphologiques dans le cadre de la surveillance de l'évolutivité de la maladie qui juge alors de la pertinence du traitement en cours.

Immunosuppresseurs utilisés en transplantation

Ces médicaments sont indiqués dans la prévention du rejet de greffe. La survenue d'un épisode de rejet du greffon est due à l'infiltration de celui-ci par les lymphocytes T cytotoxiques activés qui agressent les cellules du greffon, reconnues comme étrangères.

Le but d'un traitement immunosuppresseur est de limiter cette agression par les lymphocytes ou de les neutraliser. Le principal inconvénient est l'immunosuppression elle-même qui, si elle est trop large, entraîne des infections et/ou des proliférations tumorales.

■ Ciclosporine A (Sandimmun, Néoral)

C'est un petit peptide d'origine fongique qui est immunosuppresseur et qui a été utilisé quasi exclusivement depuis 10 ans. Elle possède un bon pouvoir immunosuppresseur et une faible myélotoxicité.

La première forme commercialisée (Sandimmun) possédait une mauvaise biodisponibilité avec de larges variations inter et intra-individuelles exposant aux risques d'effets indésirables toxiques. Elle nécessitait une surveillance étroite des posologies par le dosage de la ciclosporinémie sanguine (l'index thérapeutique est très étroit). De plus, de nombreux médicaments sont susceptibles d'interagir avec le métabolisme de la ciclosporine et de modifier ses concentrations.

Les effets indésirables sont : une hypertension artérielle, une néphrotoxicité avec, à moyen terme, une amputation de 20 à 40 % de la fonction rénale, des effets neurologiques (crampes, tremblements, convulsions), des désordres métaboliques (dyslipidémies, hyperkaliémies), des hypertrichoses...

La nouvelle forme galénique (Néoral) améliore la biodisponibilité et diminue les variations de résorption.

■ Tacrolimus (Prograf)

C'est un macrolide qui agit par un mécanisme proche de celui de la ciclosporine A, mais en se combinant à une autre protéine cytosolique : la FK506-Binding Protein. C'est un immunosuppresseur aussi actif, voire plus actif que la ciclosporine A, mais qui entraîne aussi de nombreux effets indésirables (manifestations d'angor, effets neurologiques, rénaux, hyperglycémies, hypertensions...). Les interactions pharmacocinétiques sont également nombreuses.

Cet immunosuppresseur est utilisé en prévention du rejet du greffon dans les transplantations rénales et hépatiques et en traitement du rejet cortico-résistant.

■ Mycophénolate mofétil (Cellcept)

C'est un antifongique qui inhibe la synthèse de novo des bases puriques. Il réduit l'incidence des rejets aigus ainsi que l'incidence des rejets cortico-résistants. Les effets secondaires sont essentiellement digestifs. De nombreuses études sont en cours dans les greffes hépatiques.

■ Rapamycine (Sirolimus)

Elle a un mécanisme d'action voisin de celui de la spécialité précédente et est en phase III des essais cliniques en Europe. Elle paraît peu néphrotoxique, mais semble responsable du développement d'infections à *Pneumocystis carinii* et d'hypertriglycéridémies marquées.

■ Azathioprine (Imurel)

C'est un précurseur de 6-mercaptopurine qui est utilisé à la fois dans les transplantations et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes (lupus, purpura auto-immun, polyarthrite rhumatoïde...).



TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

- Par définition, le traitement immunosuppresseur diminue les défenses immunitaires, ce qui expose le patient à un risque important de surinfection.
 - La survenue d'une surinfection, bactérienne, virale ou mycosique doit être recherchée : prise de la température, du pouls, de la tension artérielle, NFS.
 - Il faut préserver le patient des contacts extérieurs susceptibles de le contaminer (personnes grippées, enfants porteurs de maladies virales...) et lui enseigner les moyens d'hygiène sur les portes d'entrées microbiennes (plaies, mauvais état dentaire).
- Une aménorrhée peut exister pendant toute la durée du traitement, en général réversible à l'arrêt. Il convient donc de rassurer les patientes.

Immunostimulants

L'immunité spécifique est le résultat de mécanismes de deux types : immunité à médiation cellulaire et immunité humorale (production d'anticorps). Elle est régulée par de nombreux facteurs dont les cytokines (interleukines, interférons et facteurs de croissance des granulocytes et macrophages).

Les médicaments immunostimulants peuvent produire un effet bénéfique chez les patients porteurs d'un déficit immunitaire et sont principalement utilisés pour renforcer l'immunité en cancérologie, lors de maladies infectieuses chroniques et dans le Sida.

Plusieurs types d'immunostimulants sont à distinguer en fonction de leur origine.

Composés de synthèse

Un anthelminthique, le lévamisole (*Solaskil*) renforce l'immunité médiée par les lymphocytes T. Il est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, le cancer colo-rectal et les atteintes cancéreuses du système lymphatique comme la maladie de Hodgkin. En dehors de réactions immunoallergiques parfois très sévères (agranulocytose, dermatose bulleuse, vascularite...), ce médicament peut induire des atteintes rénales (néphropathie avec protéinurie) et des convulsions qui sont un signe de surdosage.

La surveillance biologique et clinique doit être stricte : NFS et bilan rénal répétés.

Bacille de Calmette-Guérin (BCG)

Le BCG est une souche vivante de *Mycobacterium bovis* atténué. Il est capable de stimuler l'immunité cellulaire (principalement cellules T) et les cellules tueuses naturelles. Il est très employé en urologie dans les cancers de vessie en instillations intravésicales. Celles-ci peuvent entraîner des réactions fébriles, voire des chocs.

Immunoglobulines humaines

Elles sont préparées à partir de sérums obtenus chez des volontaires sains et qui ont été mélangés.

– Si les préparations contiennent tous les types d'immunoglobulines, elles sont appelées polyvalentes (*Tegeline*, *Sandoglobuline*) et sont utilisées dans les déficits immunitaires.

– Si elles ne contiennent que des immunoglobulines spécifiques antihépatite B, antitétaniques (*Gammatétanos*) et antirabiques (*Imogam rage*), elles ont été séparées et sont injectées chez les sujets non vaccinés lors de suspicion d'exposition au virus.

– Il existe une immunoglobuline antirhésus (*Immunoglobuline humaine anti-D-LFB*) que l'on emploie en prévention de l'allo-immunisation maternelle chez toute femme RhD négative non immunisée après accouchement d'un enfant RhD positif, IVG ou fausse couche.

Dérivés obtenus par génie génétique

Le *Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor* (GM-CSF) et le *Granulocyte-colony Stimulating Factor* (G-CSF) sont employés en prévention des neutropénies induites par la chimiothérapie anticancéreuse (voir page 208).

Ces glycoprotéines sont libérées entre autres par les cellules infectées par des virus. Elles favorisent la production de protéines qui détruisent ou répriment les ARN viraux.

L'interféron alpha (*Introna*, *Roféron-A*) possède des propriétés antivirales mais aussi immunomodulatrices (stimulation de l'immunité cellulaire) et antiprolifératives. On l'utilise chez les patients porteurs d'une hépatite B ou C chronique active, ou de cancers (leucémies, lymphomes, myélome, cancer du rein métastatique...).

Cette lymphokine stimule la croissance des cellules T en se fixant sur des récepteurs spécifiques de ces cellules. Elle est utilisée en cancérologie (mélanome métastaté, cancer du rein métastaté). Les effets indésirables très fréquents, dose-dépendants sont essentiellement cardiaques (hypotension +++, troubles du rythme, infarctus myocardiques...).

Vaccins

LA VACCINATION EST UNE THÉRAPEUTIQUE PRÉVENTIVE, dont le principe est d'introduire dans l'organisme un agent (virus ou bactérie) ayant perdu son pouvoir pathogène dans le but de déclencher une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire *spécifique et durable* assurant la protection de l'individu contre l'agent pathogène.

CERTAINS VACCINS SONT OBLIGATOIRES ET D'AUTRES FACULTATIFS; ils ne sont pas réservés à l'enfant et agissent à tout âge de la vie, certains

sont recommandés chez le vieillard (vaccination antigrippale). Les calendriers vaccinaux sont régulièrement publiés dans les bulletins épidémiologiques.

CONTRE-INDICATIONS : la grossesse et les déficits immunitaires congénitaux ou acquis sont des contre-indications aux vaccins vivants atténués (BCG, polio oral, rubéole, rougeole, oreillons, fièvre jaune).

Voir tableau 18.1.

Lors du suivi thérapeutique d'un traitement par ciclosporine, il faut veiller à multiplier les dosages en cas d'association à d'autres médicaments.

L'effet principal évitable est une néphrotoxicité.

Tableau 18.1 Les vaccinations : calendrier de santé (d'après le Dictionnaire médical, sous la coordination de J. Quevauvilliers, A. Fingerhut. Masson, 5^e édition, Paris, 2006).

	0	6 MOIS	12 MOIS	18 MOIS	2 ANS	5 ANS	10 ANS	15 ANS	20 ANS	30 ANS	40 ANS	50 ANS	60 ANS	70 ANS
BCG	(1)													
Diphtérie	•••(2)				•									
Tétanos	•••				•									
Poliomyélite	•••				•									
Coqueluche	•••													
<i>Haemophilus influenzae</i> B	•••													
Hépatite B	••		•				•	•	•	•	•	•	•	•
Rougeole Oreillons Rubéole		•												

(1) Vaccination à faire une fois pendant cette période.

(2) Vaccination à faire trois fois de suite à un mois d'intervalle.

Hormones hypothalamo-hypophysaires

Il s'agit d'hormones peptidiques ayant soit un rôle de stimulation ou de frénation sur la sécrétion d'une glande endocrine réceptrice, soit une action métabolique générale.

Hormones hypothalamiques

■ Somatostatine

Elle est également sécrétée par d'autres tissus et joue un rôle frénateur sur différentes sécrétions. En thérapeutique, on utilise des analogues, produits de synthèse ou obtenus par génie génétique ayant la même action.

La *Modustatine* et la *Somatostatine* UCB sont employées par voie intraveineuse dans le traitement des ruptures de varices œsophagiennes et des fistules digestives postopératoires. La *Somatuline* (lanréotide) est employée dans le traitement de l'acromégalie et des syndromes carcinoïdes.

■ Gonadoréline (LH-RH)

Par stimulation des récepteurs hypophysaires, elle libère FSH et LH, hormones gonadotropes. La gonadoréline synthétique ou *Stimu-LH* est utilisée dans l'exploration de la fonction gonadotrope.

Les analogues de la gonadoréline, busérelène (*Bigonist* et *Suprefact*), triptoréline (*Décapeptyl*) et leuproréline (*Lacrin*), s'emploient dans les cancers prostatiques métastasés et dans la préparation à l'ovulation au cours de la fécondation *in vitro*.

■ Thyrolibérine (TRH)

Elle stimule la synthèse et la libération de la TSH par l'hypophyse ainsi que la sécrétion de prolactine. On utilise un analogue synthétique, la protiréline (*Stimu-TSH*) dans les explorations de l'axe hypothalamo-thyroïdien et de la sécrétion de la prolactine.

Hormones anté-hypophysaires

■ Corticotrophine (ACTH)

Elle stimule la sécrétion de l'ensemble des hormones surrénaliennes. On utilise un analogue, le tétracosactide (*Synacthène*) en rhumatologie, dans le traitement des œdèmes cérébraux, en cancérologie et en relais des corticoïdes pour la relance surrénalienne. Le *Synacthène* est également employé dans les explorations de l'axe hypophyso-surrénalien.

■ Thyréostimuline (TSH)

Elle stimule la production et la libération de T3 et T4 par la thyroïde. Elle sert dans l'exploration de l'axe hypophyso-thyroïdien.

■ Gonadostimulines (FSH et LH)

Chez la femme, la FSH favorise le développement des ovocytes; la LH déclenche l'ovulation et stimule la synthèse des hormones du corps jaune.

Chez l'homme, la FSH favorise la spermatogenèse et avec la LH entraîne la production de testostérone au niveau des cellules de Leydig testiculaires. En pratique, on utilise les gonadotropines chorioniques dont l'action est la même que la LH et la ménotropine (*Humégon*, association de FSH et LH) dans le traitement de la stérilité par anovulation et pour le déclenchement de l'ovulation au cours de la procréation médicalement assistée.

■ Somathormone, hormone de croissance, somatotropine ou GH ou STH

Cette stimuline déclenche la production de facteurs de croissance d'origine hépatique (les somatomédines) qui agissent sur la croissance cellulaire en général et tout particulièrement au niveau des

cartilages épiphysaires et sur l'anabolisme musculaire. En pratique, on utilise la somatotropine recombinante (*Genotormon*) dans le traitement du nanisme hypophysaire.

Prolactine

Elle stimule la sécrétion lactée et inhibe la sécrétion de FSH/LH au cours de l'allaitement, entraînant un arrêt des règles. Dans le traitement des hyperprolactinémies physiologiques (du *post-partum*) ou pathologiques (tumeur hypophysaire à prolactine), on utilise les inhibiteurs dont le plus employé est la bromocriptine (*Parlodel*).

Hormones post-hypophysaires

Elles sont au nombre de deux : l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine et l'ocytocine. Toutes deux sont sécrétées au niveau de l'hypothalamus et stockées dans la post-hypophyse.

Hormone antidiurétique (ADH)

Elle a une action vasoconstrictrice générale et surtout favorise la réabsorption de l'eau au niveau des tubes rénaux. Son absence caractérise le diabète insipide. En thérapeutique, on utilise essentiellement la desmopressine (*Minirin*), analogue synthétique de l'ADH administré par voie nasale. Dans le diabète insipide partiel, le clofibrate (*Lipavlon*) et la carbamazépine (*Tégrétol*) sont efficaces.

Ocytocine

Elle provoque des contractions du muscle utérin gravide (action ocytotique) et des muscles des canaux galactophores éjectant le lait. En obstétrique, on utilise l'ocytocine (*Syntocinon*), analogue de synthèse, en cas d'insuffisance des contractions utérines.

Médicaments du diabète

Le diabète sucré est caractérisé par une élévation anormale de la glycémie, entraînée par une sécrétion insuffisante d'insuline par le pancréas ou une réceptivité insuffisante des tissus à l'insuline (insulinorésistance périphérique).

Il se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifié à deux reprises. La carence en insuline entraîne un syndrome polyuro-polydipsique avec amaigrissement associé à une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) ainsi que par une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L, 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'organisation mondiale de la santé).

On distingue le diabète de type 1, maladie auto-immune insulinorequérant acquis précocement et le diabète de type 2, maladie métabolique du sujet plus âgé, lié au surpoids, qui n'est pas insulinorequérant mais qui peut le devenir suivant l'évolution de la maladie.

En Europe, il est estimé à 21 millions le nombre de diabétiques de type 2.

La précocité du diagnostic et de la prise en charge ainsi que la globalité des actions thérapeutiques conditionnent le pronostic des patients.

La prise en charge doit être précoce et globale, dont l'objectif est de normaliser la glycémie, hémoglobine glyquée, (HbA1c inférieure à 6,5 %) et de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires associés ; un contrôle tensionnel strict apporte des bénéfices importants à la fois pour prévenir et stabiliser la micro-angiopathie (atteinte des petits vaisseaux) et la macro-angiopathie (atteinte des gros vaisseaux) qui sont les principales complications du diabète. Le contrôle des anomalies lipidiques et l'arrêt du tabac jouent un rôle majeur dans la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire des patients diabétiques de type 2. Un amaigrissement même limité (5 % du poids corporel) apporte un bénéfice glycémique très significatif.

Le traitement doit s'adapter au patient, à son âge physiologique, à la sévérité et à l'ancienneté du diabète. Il est indispensable d'éduquer le patient par rapport à sa maladie : éducation thérapeutique en groupe ou individuelle par des médecins et des paramédicaux tels que la diététicienne, l'infirmière.

Hidden page

Hidden page

Effets de l'insuline

Le récepteur à l'insuline est un récepteur-enzyme qui entraîne après activation des phosphorylations protéiques en chaîne. L'insuline modifie la transcription génique à l'origine de la synthèse d'enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides.

L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE. L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent associé à l'insulinothérapie. Elle résulte de l'augmentation de la captation du glucose par le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux et de la diminution de la libération du glucose par le foie (il y est stocké sous forme de glycogène).

L'ACTION ANABOLISANTE PROTÉIQUE résulte de la captation d'acides aminés facilitée par les tissus et de l'inhibition de la néoglucogénèse (transformation des acides aminés en sucres).

ELLE FAVORISE LA SYNTHÈSE DE LIPIDES AU NIVEAU DU FOIE ET LEUR STOCKAGE DANS LES ADIPOCYTES. En l'absence d'insuline, l'augmentation du catabolisme des acides gras produit des corps cétoniques (acétone).

La prise de poids sous insuline est très variable et en général proche de celle observée avec les sulfamides hypoglycémiants et les glitazones.

ELLE FAVORISE L'HYPOKALIÉMIE ET L'HYPOMAGNÉSÉMIE.

Préparations disponibles

Les insulines d'origine animale (pancréas de porc ou de bœuf) purifiées par chromatographie ont été supprimées. Les insulines humaines obtenues par humanisation de l'insuline porcine ou par synthèse bactérienne sont peu immunogènes et sont bien tolérées.

Ce sont des protéines qui **ne peuvent pas être administrées per os** en raison de leur dégradation dans le tube digestif. Elles sont délivrées par voie SC profonde (suspension injectable) ou IV (seringue électrique pour les **solutions d'insuline uniquement**) dans les décompensations acidocétosiques. Les injections SC se font au moyen de seringue à insuline à usage unique ou de stylos injecteurs à cartouches ou jetables. Les flacons se conservent à +4 °C et doivent être réchauffés dans la main avant l'injection, alors que les stylos peuvent rester à température ambiante.

Tableau 19.1 Cinétique d'action des différentes insulines commercialisées.

Type	Délai d'action (min)	Durée d'effet (h)
INSULINES RAPIDES		
<i>Actrapid</i>	20	6-8
<i>Novorapid</i>	15	2-5
<i>Humalog</i>	15	2-5
<i>Insuman rapide</i>	30	5-8
<i>Orgasuline</i>	20	4-6
<i>Umuline rapide</i>	30	5-7
INSULINES INTERMÉDIAIRES NPH		
<i>Insuman NPH</i>	30	14-18
<i>Orgasuline NPH</i>	30	14-18
<i>Umuline NPH</i>	30	14-18
<i>Endopancrine NPH</i>	45-60	14-18
INSULINES MIXTES (rapide et NPH)		
<i>Insuman 15/85, 25/75, 50/50</i>	30	12-18
<i>Mixtard 30HMge</i>	30	20-24
<i>Orgasuline 30/70</i>	30	12-16
<i>Umuline profil 10, 20, 30, 40, 50</i>	30	18-20
INSULINES LENTES ET ULTRA LENTES		
<i>Monotard HMGe</i>	120-150	24
<i>Ultratard HMGe</i>	240	28
<i>Umuline Zinc</i>	360	24-28
<i>Umuline Zinc composée</i>	60-180	18-24

Elles sont classées en fonction de leur durée d'action et de leurs délais d'effet : attention, il s'agit de valeurs moyennes et on observe des **variations de réponse interindividuelles** (poids, âge, insuffisance hépatique) et **intra-individuelles** (état du lieu d'injection).

ON DISTINGUE, selon les possibilités de mode d'injection :

- l'**insuline ordinaire**, injectable par toutes les voies et qui peut être mise dans tous les systèmes d'injection (seringues, stylos, pompes) ;
- les **insulines NPH** (Neutral Protamine Hagedorn) **pures**, qui peuvent être injectées par seringue ou stylo, elles sont stables et peuvent être utilisées en cartouches ou stylos jetables ;
- les **insulines NPH mélangées**, qui sont les précédentes associées, dans le même conditionnement, à une proportion plus ou moins grande

Tableau 19.2 Insulines commercialisées en France.

	Lilly	Fl	C	St	Novo	Fl	C	St	Aventis	Fl	C	St	Organon	Fl	C	St
Ultrarapides	Humalog	+	+	+	Novorapid		+	+	Apidra	+		+				+
Rapides	Umuline rapide	+	+	+	Actrapid	+	+	+	Insuman Rapid	+	+	+	Orgasuline rapide	+	+	+
	Umuline NPH	+	+	+	Insulatard NPH	+	+	+	Insuman Basal	+	+	+	Orgasuline NPH	+	+	+
Intermédiaires	Umuline Zinc Composé	+			Monotard	+										
	Profil 20	+	+	+	Mixtard 20		+	+	Insuman Comb 15/85	+	+	+				
	Profil 30	+	+	+	Mixtard 30	+	+	+	Insuman Comb 25/75	+	+	+	Orgasuline 30/70	+	+	+
Mélangées					Mixtard10		+	+								
					Mixtard 40		+	+								
					Mixtard50		+	+	Insuman Comb 50/50	+	+	+				
(NPH + ultrarapides)	Mix 25	+	+	+	Novomix 30			+								
	Mix 50	+	+	+												
Lentes	Umuline Zinc	+			Ultratard	+			Lantus		+	+				

LÉGENDES : Fl = Flacons ; C = Cartouches ; St = Stylos préremplis.

Tableau 19.3 Profils d'action des insulines commercialisées.

Ultrarapides

- Délai d'action : 5 min
- Pic d'action : 1 h
- Durée d'action : 2-3 h

Rapides

- Délai d'action : 15 min
- Pic d'action : 2 h
- Durée d'action : 5-7 h

Intermédiaires

- Délai d'action : 30 min-1 h
- Pic d'action : 4 h
- Durée d'action : 18 h

Les **Mélangées** (ultrarapides ou rapides) : un pourcentage d'insuline rapide plus important, 50 % par exemple, fait débiter l'action plus rapidement qu'un pourcentage inférieur (30 %) et raccourcit la durée totale d'action de l'insuline.

Mélanges : ultrarapides

- Délai d'action : 15 min
 - Pic d'action : 1 h
 - Durée d'action : 15 h
- Mélanges : rapides**
- Délai d'action : 30 min
 - Pic d'action : 2-4 h
 - Durée d'action : 16-18 h

Lentes :

Action en plateau sur 24 à 26 heures.

- Délai d'action : 2-4 h
- Pic d'action : 6-10 h
- Durée d'action : > 24 h

d'insuline rapide. Elles peuvent être injectées au moyen de stylos jetables ou en cartouches ;

– les **insulines au zinc**, peu mélangeables, injectables à la seringue uniquement.

L'insuline est capable de réduire l'hyperglycémie, voire de normaliser les glycémies des diabétiques de type 2 avec ou sans surpoids. L'insulinothérapie est capable de diminuer au long cours la survenue des complications micro-angiopathiques oculaires et rénales chez les diabétiques de type 2.

Hypoglycémiant oraux

Ils agissent en augmentant la libération d'insuline (sulfamides hypoglycémiant) ou en augmentant la sensibilisation des tissus à son action (biguanides).

■ Sulfamides hypoglycémiant (voir Fiches, pages 241 et 242)

Mécanisme d'action

Ils stimulent la sécrétion d'insuline. Ils se lient sur un récepteur membranaire et inhibent l'efflux de potassium hors de la cellule par fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants. Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui déclenche l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants : le calcium entre dans la cellule, ce qui provoque la sécrétion d'insuline.

Par ailleurs, ils inhibent la sécrétion de glucagon.

Les sulfamides hypoglycémiant sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 sans surpoids et avec surpoids (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 % à 1,5 %).

Pharmacocinétique

Ces médicaments sont des acides faibles fortement liés à l'albumine plasmatique et ils interagissent par compétition de liaison avec de nombreux médicaments (antiépileptiques, AVK, AINS, clofibrate...). Ils sont éliminés par biotransformations hépatiques et des surdosages (hypoglycémies) peuvent survenir lors de l'association à des inhibiteurs enzymatiques (miconazole...). On recommande de les prendre un quart d'heure avant les repas.

Principaux médicaments

Les premières molécules commercialisées sont :

– carbutamide (Glucidoral) qui a une très longue demi-vie ;

– tolbutamide (Dolipol) qui a une demi-vie courte. Elles sont moins efficaces que les molécules plus récentes :

– glibenclamide (Daonil, Euglucon) (voir Fiche, page 242) ;

– glibornurine (Gluril) ;

– glicazide (Diamicon) ;

– glipizide (Minidial, Diabinese, Oxidia) ;

– glimépiride (Amarel).

En cas d'inefficacité d'un sulfamide hypoglycémiant à dose maximale, il n'y a aucun bénéfice à essayer un autre sulfamide. Il n'y a pas lieu d'associer plusieurs sulfamides hypoglycémiant ou un sulfamide hypoglycémiant à un glinide.

Effets indésirables

L'hyperglycémie est l'effet secondaire le plus sérieux : les sujets âgés et les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique sont les plus exposés. Les autres facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous sulfamides hypoglycémiant sont :

– la prise de boissons alcoolisées,

– la suppression d'un repas,

– un exercice physique inhabituel,

– la prise de médicaments potentialisateurs (miconazole, dextropropoxyphène, fluconazole, phenylbutazone, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion),

– le caractère modéré de l'hyperglycémie avant traitement,

– une majoration trop rapide des doses de sulfamides hypoglycémiant,

– la malnutrition.

Les épisodes hypoglycémiques surviennent plus fréquemment avec les sulfamides à durée d'action longue et/ou les plus puissants (glibenclamide, Daonil, Euglucon) et lors de l'utilisation de la forme galénique retard du glipizide (Oxidial).

Cependant tous les sulfamides sont susceptibles d'engendrer des hypoglycémies, surtout lors de l'initiation du traitement.

Les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiant sont souvent plus graves et plus prolongées que celles observées sous insuline.

En dehors des effets toxiques déjà évoqués, il faut avoir à l'esprit que la structure sulfamide est allergisante (accidents cutanés, hématologiques...).

- Lui apprendre à reconnaître les signes cliniques de sa maladie et les effets du traitement c'est-à-dire aussi bien les signes d'hyperglycémie (soif, polyurie, somnolence, nausées...) que d'hypoglycémie (faim, fatigue, sueurs, obnubilation, troubles du caractère...).
- Lui apprendre la technique des injections en faisant varier les sites d'injection dans une même région anatomique.
- Lui apprendre à adapter son traitement (glycémies capillaires, injections, manipulations des pompes, stylos, cartouches, analyses urinaires, malaises hypoglycémiques, variations d'activité).
- Lui apprendre à répartir les glucides entre les trois repas, à adapter son régime alimentaire en fonction de ses activités.
- Lui apprendre à remplir un carnet de suivi, à surveiller son poids.
- Lui apprendre les ripostes à l'hypoglycémie : absorption de sucres rapides et lents, voire injection IM de glucagon humain (Glucagen).

Les schémas d'injection sont très nombreux : insuline rapide optimisée par la mesure de la glycémie capillaire associée à une insuline lente au coucher ; 1 injection quotidienne d'insuline ultralente ; 2 injections quotidiennes d'insuline intermédiaire ; utilisation de forme mixte ou de mélange (en général deux fois par jour).

Grossesse, allergie, insuffisance hépatique ou rénale.



(voir Fiche, page 243)

Ce sont des spécialités contenant de la metformine (Glucophage, Glucinan, Stagid) qui normalisent la glycémie ou réduisent l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète sans risque d'hypoglycémie (diminution de l'HbA1C de l'ordre de 1 % à 1,5 %). La metformine est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le diabète de type 2.

Ils favorisent l'utilisation du glucose par les tissus (muscles squelettiques) et inhibent la néoglucogénèse hépatique.

Ils diminuent également le cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides.

La metformine est éliminée inchangée, par le rein, d'où un risque d'accumulation chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé.

Les effets les plus fréquents sont digestifs : des nausées et des diarrhées qui sont diminuées par la prise pendant le repas. L'effet indésirable le plus grave est l'acidose lactique dont le pronostic est très défavorable. Les acidoses lactiques rapportées chez des patients recevant de la metformine sont dues soit à des prescriptions inappropriées, soit au non respect des contre-indications ou des précautions d'emploi.

Grossesse, IRC, insuffisance hépatique ou rénale, insuffisance cardiaque, infarctus récent, hypoxies tissulaires récentes.



L'acarbose (Glucor) et le miglitol (Diastabol) inhibent les alpha-glucosidases intestinales qui libèrent le glucose des saccharides par hydrolyse au niveau de l'entérocyte. Ce faisant, lorsqu'ils sont pris au début du repas ou un peu avant, ils limitent la résorption digestive du glucose au niveau du jéjunum et l'hyperglycémie post-prandiale. Leur pouvoir hypoglycémiant est de 0,5 à 1 % d'HbA1C. Ils sont strictement actifs sur le glycémie post-prandiale.

Ils entraînent des effets indésirables digestifs fréquents et sans gravité, mais ne peuvent être administrés à des sujets qui présentent des troubles digestifs ou de l'absorption, des antécédents d'ulcères intestinaux, de subocclusions ou de hernie.

Ils ne stimulent pas l'insulinosécrétion pancréatique, contrairement aux sulfamides et ne déclenchent pas d'hypoglycémie.



Le répaglinide (Novonorm) est une molécule nouvelle qui stimule rapidement la production d'insuline par le pancréas en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules bêta. Son action est brève. Il peut être associé à la metformine.

Le pouvoir hypoglycémiant du répaglinide est proche de celui des sulfamides hypoglycémiantes. La prévention des hypoglycémies iatrogènes est importante sous insulinosécréteurs.

Hidden page

Calcul de l'indice du poids corporel :

IMC en kg/m² :	Poids en kg divisé
- obésité à partir de 30	- par la taille en m ²
- surpoids entre 27 et 30	
- < 27 : norme	

(-6,5 kg) versus placebo (-1,5 kg) chez des patients non diabétiques. Chez des patients diabétiques de type 2, la réduction obtenue était de 5,3 kg versus 1,4 kg chez le groupe placebo. Acomplia est efficace pour le maintien de la réduction du poids jusqu'à deux ans et semble donc réduire le risque de reprise du poids.

Le traitement a été associé à une réduction significative du périmètre abdominal, marqueur reconnu du tissu adipeux viscéral. L'effet clinique du rimonabant sur la réduction du poids a été moindre sur les sujets noirs que sur les sujets caucasiens probablement lié à une clairance plus élevée chez les sujets noirs favorisant ainsi une moindre exposition au produit.

La fraction HDL-C augmente sous rimonabant et les triglycérides diminuent. Environ la moitié de l'amélioration du HDL-C et des triglycérides observée est indépendante de la seule perte de poids (pas d'effet significatif sur les taux de cholestérol total et du LDL-C).

Il existe une diminution de l'HbA1c de 0,6 % contre +0,1 % pour le groupe placebo chez des patients en surpoids ou obèses diabétiques de type 2 traités par metformine ou sulfamide hypoglycémiant sous rimonabant 20 mg/j. Environ la moitié de l'amélioration de HbA1c observée est indépendante de la seule perte de poids.

Informez les patients des effets potentiels indésirables qui sont les plus fréquents tels que :

- infections : sinusites, gastro-entérite ;
- troubles nutritionnels et métaboliques : anorexie, diminution de l'appétit ;
- anomalies du système nerveux : trouble de l'attention, perte de mémoire, sensation vertigineuses, hypo-esthésie, sciatique ;
- troubles digestifs : dyspepsie, bouche sèche, nausées ;
- trouble psychiatriques : trouble dépressifs, trouble de l'humeur, avec symptômes dépressifs, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, insomnies ;
- trouble vasculaire : bouffées de chaleur ;
- troubles cutanés : prurit et hyperhydrose ;
- troubles musculotendineux : tendinite, crampes, spasmes musculaires ;
- trouble généraux : asthénie, fatigue, rhume.

Sur le plan biologique, il n'a pas été montré de modification des paramètres biologiques.

Hidden page

- eau et boisson non sucrée à volonté,
- éviter les sodas, boissons alcoolisées (1 verre de vin autorisé au repas),
- augmenter la ration de légumes (400 g par jour) ;
- manger du pain ou autres féculents à chaque repas en quantité raisonnable (apporte satiété et évite les hypoglycémies brutales chez le diabétique) ;
- utilisation de graisses végétales (huiles colza, olive, pépin de raisin, noix) ;
- éviter d'associer au même repas des aliments gras (viande grasse, fritures et fromage) ;
- privilégier les fromages frais, chèvre ou blanc et attention au gruyère rapé sur les aliments ;
- éviter les sauces et la mayonnaise ;
- diminution des matières grasses de cuisson et d'assaisonnement.

Souligner les bienfaits de l'activité physique :

- amélioration du profil lipidique et diminution du risque cardiovasculaire ;
- diminution du risque d'apparition du diabète de type 2 en association à une alimentation équilibrée ;
- évite la prise de poids et aide au maintien du poids ;
- améliore le bien-être psychologique et la résistance au stress.

Éduquer le patient : activité physique modérée ne veut pas dire sport de compétition !

- intensité faible (faire 45 min) : marche lente, lavage des vitres, faire la poussière, pétanque, billard, bowling, golf, tennis de table, volley ball ;
- intensité modérée (faire 30 min) : marche rapide, jardinage léger, ramassage des feuilles, danse de salon, vélo ou natation plaisir, ski alpin, aqua-gym ;
- élevée (faire 20 min) : marche en côte, randonnées, bêcher le jardin, déménager, jogging, VTT, basket-ball, saut à la corde, football, sport de combat, tennis, squash.

4) Petits « trucs » au quotidien :

le podomètre est un outil simple pour mesurer l'activité quotidienne en comptant les pas (quantité de marche par jour). Une activité physique modérée suffit déjà pour apporter un bénéfice en terme de santé.

Une activité physique modérée suffit déjà pour apporter un bénéfice en terme de santé :

- au moins 30 minutes par jour avec régularité d'une activité dynamique (éviter les sports statiques tels que l'haltérophilie, les échecs (sport cérébral...) ;
- choix d'une activité qui s'intègre facilement au quotidien ;
- choix d'une activité plaisante au quotidien ;
- augmentation de la durée et de l'intensité ;
- faire des exercices simples qui entretiennent les muscles et favorisent la dépense énergétique au repos : assis sur une chaise contraction des fessiers puis relâchement, pour galber les mollets ; montée et descente sur les pointes, maintien bien droit en position assise.
- prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur ;
- se déplacer en vélo plutôt qu'en voiture ou à pied pour des trajets courts ;
- s'arrêter un ou deux arrêts de bus avant pour finir le trajet à pied ;
- garer sa voiture loin du domicile pour revenir à pied ;
- jouer avec les petits enfants le week-end à cache-cache, vélo, course piscine... ;
- adopter un chien dynamique et le promener tous les jours en le suivant au lieu de l'attendre ;
- adopter la promenade digestive ;
- visiter des musées, faire les courses qui comme leurs nom l'indiquent... ;
- se mettre au ménage : aspirateur, lavage des sols, jardinage, lavage de la voiture ;
- adopter le vélo d'appartement en regardant la télévision, faire des exercices de stretching.

Hidden page

Hidden page

Oestrogènes et progestatifs

L'ESTRADIOL est utilisé comme hormonothérapie substitutive des hypogonadismes, et en premier lieu de la ménopause (*Estrofem*, *Prodynova*). Comme il existe un premier passage hépatique important, on utilise souvent des formes locales (*Estrogel*, *Estraderm TTS*).

L'ETHINYL-ESTRADIOL associé à un progestatif peut être administré *per os* en tant que contraceptif.

La surveillance doit se faire sur le poids, la tension artérielle, les frottis vaginaux, les dosages biologiques (glycémie, cholestérol total, triglycérides) tous les 2 ans et l'on doit examiner régulièrement les seins (mammographie tous les 2 ans après 50 ans).

Les oestrogènes sont contre-indiqués en cas d'antécédents de cancer du sein, de thrombose veineuse profonde et d'hypertriglycéridémie ($> 3 \text{ g/L}$). On doit temporairement les arrêter en cas d'hémorragies génitales non diagnostiquées.

LEUR INDICATION est l'insuffisance lutéale responsable de troubles du cycle, de dysovulation, de syndromes prémenstruels et de mastodynies. Au cours de la ménopause, on les administre en traitement séquentiel (10-14 j/mois) pour contrebalancer les effets des oestrogènes (*Lutényl*, *Siergestone*). Il apparaît une hémorragie de privation à l'arrêt.

Leurs effets antioestrogène et antigonadotrope font qu'on les utilise dans le traitement de l'endométriose, des fibromes, des cancers (chapitre 17) et dans les mastopathies bénignes.

On peut les utiliser comme contraceptifs (microprogestatifs en continu : *Milligynon*, *Microval*), macroprogestatifs discontinus (20 j/mois) chez la femme de plus de 40 ans ou en cas de contre-indications des associations (*Lutéran*, *Orgamétril*).

LES EFFETS sont des prises de poids et des *spotting* (microprogestatifs).

ON CLASSE LES PROGESTATIFS en progestérone naturelle (*Utrogestan*), progestatifs de première génération : noréthistérone (*Primolut-Nor*), lynestrénol (*Orgamétril*), norgestriénone (*Ogylone*); progestatifs de seconde génération : lévonorgestrel

(*Microval*), norgestrel; progestatifs de troisième génération : norgestimate, gestodène, désogestrel. Ces derniers sont moins antiandrogéniques et ne sont pas utilisés seuls mais comme contraceptifs en association aux oestrogènes.

Les associations diffèrent en fonction de la dose d'éthinyl-estradiol (20, 30, 35, 40, ou 50 µg/comp) et du progestatif associé : *Varnoline*, *Cycléane*, *Tri-Minulet*, *Minidril*, *Milli-Anovlar*...

Microval (remboursée par la Sécurité Sociale), *Cérazette*, *Milligynon* sont des pilules microdosées qui sont prescrites de préférence chez les patients diabétiques. Elles sont caractérisées par leur très faible dosage en progestatif modifiant ainsi essentiellement la glaire cervicale et s'administre en continu à heure fixe.

La contraception orale est contre-indiquée de façon absolue en cas :

- d'antécédents thrombo-emboliques artériels, ou veineux, de diabète compliqué ou de macroangiopathie ;
- de cancers oestrogéno-dépendants ;
- d'HTA non contrôlée ;
- d'ictère cholestatique.

Les autres contre-indications sont relatives :

- varices importantes ;
- antécédents psychiatriques ;
- fibromes, mastopathies bénignes ;
- diabète non compliqué, hyperlipidémie, obésité ;
- lupus ;
- tabagisme après 35 ans.

Il est indiqué de prescrire la minipilule sauf cas particulier comme en cas de dystrophie ovarienne (pilule normodosée comme *Stédiril*, *Planor*).

La prescription initiale doit être bien expliquée à la patiente : la pilule se débute pour la première fois le premier jour des règles (premier jour du cycle) et se prend tous les jours à heure fixe surtout pour les pilules microdosées (*Microval* et *Cérazette*) avec un arrêt de 7 jours pendant lesquels surviennent les règles puis une reprise pendant 21 jours et ainsi de suite.

La tolérance du traitement se vérifie au bout de 3 mois de traitement (*spotting*, nausées, jambes lourdes, prise de poids, tension mammaire, migraines). Lors de l'examen : prise de tension

artérielle et du poids et vérification des paramètres biologiques demandés avant toute prise de pilules s'il y a des antécédents familiaux ou bien en cours de pilule dans les 3 mois suivant la prescription lors du contrôle (cholestérol total, triglycérides et glycémie).

► Conseils en cas d'oubli de la pilule :

► Cet oubli est responsable de 10 % des interruptions volontaires de grossesse :

1) si l'oubli remonte à moins de 12 h, il faut compenser par la prise de deux comprimés, puis continuer la prise habituelle en utilisant un préservatif jusqu'à la fin du cycle ;

2) si l'oubli est de plusieurs jours, apparaît alors des métrorragies, il convient alors de ne reprendre la pilule que le jour des règles franches et d'utiliser des préservatifs ;

3) la pilule du lendemain : *Norlévo* est la seule pilule ayant l'AMM pour cette indication : prendre 1 comprimé à 1,5 mg le plus vite possible, en une prise, dans un délai de 72 h maxi après un rapport sexuel non protégé. Ses effets secondaires sont : nausées, céphalées, métrorragies.

4) En cas de vomissement datant de moins de 4 h après la prise de la pilule, il faut reprendre une pilule mais si le vomissement survient plus de 4 h après la prise il faut faire comme en cas d'oubli.

Vitamines

Les vitamines forment un ensemble de substances essentielles sans valeur énergétique propre, non synthétisées par l'homme. Leur présence dans l'organisme dépend donc des apports alimentaires. Elles jouent donc un rôle fondamental : un déficit dans le régime alimentaire favorise le développement de pathologies graves et autrefois célèbres, comme le scorbut (déficit en vitamine C), le bériberi (déficit en vitamine B₁ ou thiamine), le rachitisme (déficit en vitamine D), l'anémie pernicieuse (déficit en vitamine B₁₂)...

On classe les vitamines en deux grandes catégories selon leurs propriétés chimiques.

Vitamines hydrosolubles

Elles sont peu stockées dans l'organisme :

– la **vitamine B₁** est un facteur régulateur énergétique du glucose et possède un rôle dans la neurotransmission ;

– la **vitamine B₂** ou **riboflavine** est un facteur de croissance cellulaire ;

– la **vitamine B₃** ou **niacine** est baptisée également vitamine PP car elle est préventive de la pellagre¹ ;

– la **vitamine B₅** ou **acide pantothénique** entre dans la constitution du coenzyme A ;

– la **vitamine B₆** ou **pyridoxine**, dont la carence se traduit dans l'éthylisme par des polynévrites ;

– la **vitamine B₈** ou **biotine** est coenzyme des carboxylases dans de nombreux tissus. En cas de carence de cette vitamine, on observe acidose métabolique, troubles cutanés et alopecie ;

– la **vitamine B₉** ou **acide folique**, dont la carence entraîne des anémies macrocytaires ;

– la **vitamine B₁₂** ou **cobalamine**, dont le rôle est proche de la précédente ;

– la **vitamine C** ou **acide ascorbique**, qui possède des propriétés réductrices (antiradicaux libres) essentielles, souvent utilisée comme antiasthénique ;

– la **vitamine P**, facteur d'économie de la vitamine C et protectrice de la perméabilité vasculaire.

Toutes ces substances agissent au centre des mécanismes de régulation fonctionnelle, non pas au niveau de la structure tissulaire, mais au niveau des réactions métaboliques indispensables à la respiration cellulaire mitochondriale et donc à la vie. Ce sont des cofacteurs enzymatiques.

1. La **pellagre** est une maladie due à une carence en vitamine PP, observée chez les populations qui ne se nourrissent que de maïs et autres céréales pauvres en vitamine PP. Elle se traduit par des plaques rouges eczématiformes de la peau des parties découvertes, l'inflammation de la muqueuse buccale et de la langue, des gastro-entérites et des troubles nerveux.

Vitamines liposolubles

Par leur caractère biochimique, les vitamines de ce second groupe régulent la croissance des tissus et harmonisent leur développement. Elles protègent les tissus contre les agressions, notamment les oxydations.

- la **vitamine A** ou **rétinol** (Arovit Roche...) participe au bon état de la peau et des muqueuses et joue un rôle important dans la trophicité de la rétine;
- la **vitamine D** régule le métabolisme phosphocalcique et favorise la formation osseuse (chapitre 16).
- la **vitamine E** ou **tocophérol** (Toco 500...) est antioxydante et pourrait avoir une influence sur l'état immunitaire et les maladies thrombotiques;
- la **vitamine K** est un facteur procoagulant (chapitre 20).

Surveillance

Les vitamines liposolubles peuvent être stockées longtemps et en grande quantité dans l'organisme. Ainsi leur supplémentation, par le moyen au long

cours de médicaments contenant des vitamines, peut entraîner des surdosages. L'administration de vitamines lipophiles n'est donc jamais anodine (vitamines A et D).

Indications des vitamines

Les vitamines D et K possèdent des indications bien codifiées détaillées dans les chapitres correspondants (voir chapitres 16 et 20).

Par ailleurs, les vitamines sont largement utilisées en **automédication** sous forme d'associations poly-vitaminiques en tant que traitement des manifestations de l'asthénie fonctionnelle.

En fait, dans les pays industrialisés, les carences vitaminiques sont exceptionnelles. Les sujets à risque de carence sont les végétariens, les malades présentant des syndromes de malabsorption digestive (iléotomie...), les patients recevant certains traitements accélérant la dégradation des vitamines (méthotrexate, 5 FU, cholestyramine, barbituriques...), les prématurés et les sujets âgés dénutris, les consommateurs d'alcool et les fumeurs.

Hypolipémiants

Ils diminuent la concentration sanguine en lipides. On les utilise pour réduire l'incidence des accidents cardio-vasculaires liés à l'athérosclérose. Ils ne doivent être prescrits qu'après échec d'un régime correctement suivi.

Il existe deux fractions lipidiques plasmatiques principales, le cholestérol et les triglycérides, transportées sous forme de lipoprotéines :

- les chylomicrons transportent des triglycérides alimentaires et de petites quantités de cholestérol;
- les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) transportent une partie des triglycérides alimentaires;
- les lipoprotéines de faible densité (LDL) véhiculent la majorité du cholestérol plasmatique (70 %); elles sont captées par des récepteurs spécifiques (récepteurs B/E);
- les lipoprotéines de haute densité (HDL) riches en apoprotéines, principalement représentées par les apoprotéines A, dont l'apo-AI qui permet l'estérification du cholestérol.

LES HYPERLIPIDÉMIES sont classées en :

- hypercholestérolémies pures (IIa) ;
- hypertriglycéridémies prédominantes (triglycérides (TG) très élevés, rapport TG sur cholestérol en g/L > 2,5). Les risques de pancréatite aiguë ou d'ostéonécrose de hanche sont rares et existent surtout en cas d'hypertriglycéridémie supérieure à 10 g/L ;
- hyperlipidémie mixte (IIb).

Il existe des seuils d'instauration du traitement en fonction des facteurs de risques associés d'après l'AFSSAPS :

- patient sans facteur de risque : LDL-C(g/L) = 2,20 avec LDL-C mmol/L = 5,68 ;
- patient avec 1 facteur de risque : LDL-C(g/L) = 1,90 avec LDL-C mmol/L = 4,91 ;
- patient avec 2 facteurs de risque : LDL-C(g/L) = 1,60 avec LDL-C mmol/L = 4,13 ;
- patient ayant plus de 2 facteurs de risque : LDL-C(g/L) = 1,30 avec LDL-C mmol/L = 3,36 ;
- patient en prévention secondaire : LDL-C(g/L) = 1,00 avec LDL-C mmol/L = 2,6.

LES FACTEURS DE RISQUES associés sont :

L'homme de plus de 50 ans et la femme de plus de 60 ans, le diabète de type 2 traité ou non, l'HTA traitée ou non, le tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans, un HDL < 0,40 g/L et enfin des antécédents de maladies coronaires précoces (infarctus du myocarde avant 50 ans pour l'homme).

Un facteur protecteur est un HDL-C > 0,60 g/L.

Le diabète de type 2 à haut risque : atteinte rénale, ou au moins deux facteurs de risque tels que : micro-albuminurie (> 30 mg/24 h), âge, HTA, antécédents de maladies coronaires précoces, tabagisme, HDL < 0,40 g/L.

Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

(voir Fiche, page 244)

Ils inhibent de façon spécifique et compétitive l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol à partir du mévalonate. La diminution de la synthèse endogène du cholestérol entraîne une augmentation des récepteurs hépatiques aux LDL et une captation majorée des LDL dont la concentration plasmatique s'abaisse. Il existe également une diminution des triglycérides, mais de moindre importance (figure 19.1).

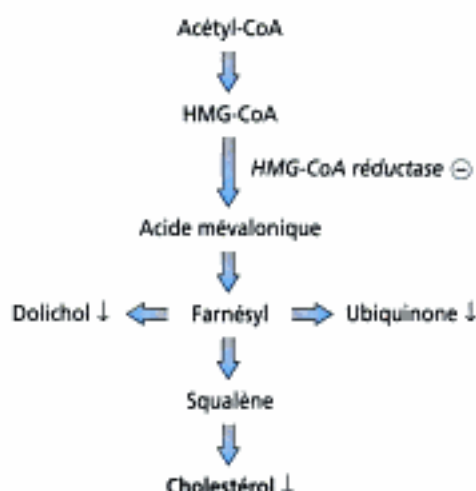


Fig. 19.1 Mécanisme d'action des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

Tableau 19.6 Médicaments inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

DCI	Nom de spécialité
simvastatine	Lodalès - Zocor
pravastatine	Vasten - Elisor
fluvastatine	Fractal - Lescol
atorvastatine	Tahor
rosuvastatine	Créator

Les principaux effets indésirables sont digestifs, musculaires (douleurs, faiblesses, élévations des créatines phosphokinases [CPK], rhabdomyolyse), des élévations des transaminases (modérées et réversibles à l'arrêt), des flous visuels.

La rhabdomyolyse représente un accident rare qui n'enlève rien au bénéfice cardio-vasculaire très positif de cette classe d'hypolipémiants. Cet effet est dose-dépendant et les décès enregistrés, qui ont entraîné le retrait de la cériavastatine, sont survenus avec de fortes posologies et/ou en association à un fibré. Cette association est contre-indiquée.

On doit surveiller les **transaminases** après un mois de traitement, puis tous les trois mois pendant un an, et doser les **CPK** en cas d'apparition de douleurs musculaires ou de fatigue musculaire et chez certains sujets « à risque » comme les insuffisants rénaux, les patients de plus de 70 ans et ceux présentant des antécédents de rhabdomyolyse.

Ils sont potentialisés par la ciclosporine (rhabdomyolyse).

La simvastatine et la pravastatine ont fait la preuve d'une réduction de la fréquence de l'infarctus du myocarde, se prolongeant par une diminution de la mortalité (d'autant plus patente que le groupe est à haut risque) chez les patients hypercholestérolémiques.

Résines échangeuses d'ions

La colestyramine (Questran) est une résine synthétique, fortement basique qui n'est pas résorbée et échange ses ions chlore contre des acides biliaires qui, liés à la molécule, ne sont pas résorbés et sont éliminés dans les selles. Elle diminue ainsi les apports digestifs en cholestérol, éliminé dans les selles sous forme d'acides biliaires.

Les principaux effets indésirables sont digestifs (constipation, météorisme, douleurs épigastriques, nausées). Se pose le problème majeur de la **complexation dans le tube digestif de médicaments coprescrits**, ce qui empêche leur résorption et les inactive (AVK, digitaliques, hormones thyroïdiennes...).

La diminution des LDL apparaît au bout d'une à deux semaines. On l'utilise surtout dans les hypercholestérolémies isolées de type IIa.

Fibrates

Ils inactivent la lipoprotéine-lipase périphérique et accélèrent le métabolisme des lipoprotéines (VLDL et LDL). L'action sur la cholestérolémie est relativement modeste tandis que l'action sur les triglycérides est marquée (chute des VLDL).

Les principaux effets indésirables sont digestifs (dyspepsie, flatulence), hépatiques (augmentation des transaminases), musculaires (crampes, élévation des CPK).

Ils potentialisent par compétition protéique les médicaments liés à l'albumine (AVK, antiépileptiques, sulfamides hypoglycémiants...).

Tableau 19.7 Médicaments hypolipémiants de la classe des fibrates.

DCI	Nom de spécialité
clofibrate	Lipavlon
gemfibrozil	Lipur
fénofibrate	Lipanthyl - Sécalip
ciprofibrate	Liponor
bézaafibrate	Béfizal

Acide nicotinique

C'est une substance naturellement présente dans l'alimentation et contenue également dans de nombreux compléments alimentaires. À des doses supérieures à 500 mg par jour, l'acide nicotinique (Niaspan LP, gel à 375, 500, 750, 1 000 mg) peut diminuer les concentrations des lipoprotéines athérogènes, en particulier le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les triglycérides, les apolipoprotéines ApoB, la lipoprotéine Lp(a) et augmenter la concentration du HDL-cholestérol.

Le Niaspan LP est une nouvelle forme à libération prolongée qui a été développée afin de diminuer les réactions cutanées et l'hépatotoxicité de l'acide nicotinique.

Il est indiqué dans le traitement des dyslipidémies (AMM accordée) :

- patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée, caractérisée par des taux élevés de LDL-cholestérol, de triglycérides et de faibles taux de HDL-cholestérol ;

- patients atteints d'hypercholestérolémie primaire en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas suffisant ;

- monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Un régime alimentaire adapté, exercice physique et perte de poids doivent être poursuivis pendant le traitement.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les essais cliniques est le « flush » (80 à 90 % des patients), une légère augmentation des enzymes hépatiques est possible avec des doses supérieures à 2 000 mg/jour.

Huile de poisson

Les acides gras Oméga 3 (Maxépa, Omacor) permettent une diminution des triglycérides sériques chez des patients ayant une maladie coronarienne et une hyperlipidémie et dont le taux de triglycérides reste élevé malgré un traitement par statine.

L'Omacor est un traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en association aux traitements de référence (incluant les statines, les anti-agrégants plaquettaires, les bêta-bloquants et les IEC), ainsi que le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires. Dans le post-infarctus (indication remboursée) 1 capsule par jour est recommandée et dans les hypertriglycéridémies (indication non remboursée), 2 capsules par jour jusqu'à 4 par jour en l'absence de réponse.

Les effets indésirables sont : infections (gastroentérites) peu fréquentes (< 1/1000), hypersensibi-

lité, dysgueusie, vertiges peu fréquent, rare hyperglycémie.

Maxepa est délivré sans ordonnance.

Mode d'action : Maxepa contient une huile extraite de chair de poisson. Cette huile est riche en acides gras insaturés. Le mode d'action de ces acides gras est encore mal connu, mais il a été constaté qu'il provoquait une baisse des triglycérides dans le sang parfois associée à une baisse du cholestérol.

Ezétimibe

L'Ezetrol (cp à 10 mg à la dose de 1 cp/j) appartient à une nouvelle classe de médicament hypolipémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'Ezetrol se localise au niveau de la bordure de l'intestin grêle et il inhibe l'absorption du cholestérol entraînant une diminution des apports en cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Son mécanisme d'action est différent des autres agents hypolipémiants (statines, fibrates, résines).

Il est indiqué chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire non contrôlée par une statine seule et le régime.

Il peut donc s'administrer avec une statine, pour permettre une action complémentaire et être pris à tout moment, pendant ou en dehors des repas.

Il a une nouvelle indication : administré en combinaison avec le fénofibrate chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type mixte.

Effets secondaires : modification des taux d'enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), fatigue, maux de tête et plus rarement : douleurs musculaires, douleurs abdominales, diarrhées, constipation, flatulences, nausées, vomissements et réactions allergiques.

En cas d'association avec une statine, des bilans réguliers doivent être effectués en raison du risque d'élévation des transaminases.

Association ezétimibe-simvastatine

L'Inégy (cp à 10 mg/20 mg, cp 10 mg/40 mg à la dose de 1 cp par jour le soir) est une association de

l'ézétimibe et de la simvastatine, avec des mécanismes d'action complémentaires : indiqué dans les hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes non contrôlées de façon appropriée par une statine seule et le régime lorsque l'utilisation d'une association est appropriée. Cette association semble avoir une efficacité supérieure sur le LDL-C en comparaison du doublement de la dose d'atorvastatine dans l'étude CASES.

Cette association inhibe les deux principales sources de cholestérol liée à la production hépatique et à l'absorption intestinale.

Il est contre indiqué en cas d'affection hépatique évolutive, ou d'élévation inexpliquée des enzymes hépatiques.

Ses effets indésirables sont :

- fréquemment observés : céphalées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhée, myalgies, asthénie ;

- augmentation des enzymes hépatiques, des CPK (il faut informer le patient du risque d'atteinte musculaire et arrêter le traitement si l'atteinte est confirmée).

Surveillance infirmière et conseils aux patients

- Vérifier la bonne observance du traitement et sa tolérance (dépister les effets secondaires des hypolipémiants : impuissance, douleurs musculaires, constipation).

- Vérifier l'absence de poussées d'hypertriglycéridémies majeures (xanthomatose éruptive, douleurs abdominales, pancréatite aiguë et ostéonécrose aseptique de hanche).

- Surveillance de l'apparition des xanthomes, recherche d'angor, d'artérite (souffles sur le trajet des artères).

- Surveillance biologique simple : HDL-C, triglycérides, cholestérol total, exploration d'une anomalie lipidique, ceci permet de calculer par la formule de Friedewald le LDL-C = $CT - HDL-C - TG/5$ (paramètres en G/l), formule valable pour des triglycérides < 4 g/L.

- Dosage des transaminases pour les patients sous fibrates et inhibiteurs de l'HMG CoA réductases. Les CPK sont contrôlés en cas de problèmes musculaires.

– Il n'y a pas de consensus pour la fréquence des contrôles mais il est nécessaire de les faire après le début du traitement à environ 3 mois puis tous les 6-12 mois.

– Les conseils à prodiguer au patient en cas d'hypercholestérolémie pure sont de :

- privilégier la consommation de fruits et de légumes verts, de poissons, de laitages pauvres en graisse ;

- maintenir la consommation de féculents ;
- préférer l'utilisation de margarines plutôt que le beurre, utiliser des huiles polyinsaturées, monoinsaturées (tournesol, colza, olive) ;
- éviter les aliments gras, les viennoiseries les fritures, et biscuits industriels.

POINTS CLÉS

1. ► L'éducation du diabétique est capitale afin que le malade sache adapter ses doses d'insuline, soit de façon compensatoire (constat d'un déséquilibre), soit de façon anticipatoire (prévention d'un déséquilibre : activité sportive, modification transitoire du style de vie...).
2. ► On doit lui apprendre à reconnaître à la fois les signes d'hyper et d'hypoglycémie, la technique des injections (sites variés), la riposte à l'hypoglycémie.
3. ► En cas de prescription de sulfamides hypoglyc-

miantes ou de biguanides, le contrôle régulier des fonctions rénale et hépatique est nécessaire.

4. ► La surveillance du traitement de l'hypothyroïdie est fondée sur le dosage de la FSH 6 à 8 semaines après l'instauration du traitement. Chez le sujet âgé, le risque coronarien est souvent latent et la surveillance clinique et ECG doit être rigoureuse.

5. ► Les statines sont pourvoyeuses de rhabdomyolyse à fortes doses et/ou en association aux fibrates.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) :
biguanides

Classe	DCI	Médicaments
ANTI-DIABÉTIQUES ORAUX	metformine	Glucophage/Stagid
Administration	Surveillance	
Forme orale – cp à 500 et 850 mg; – prendre les comprimés au cours du repas (diminution des effets secondaires). Traitement du diabète non insulino-dépendant (DNID) avec surpoids, après échec du régime seul.	Efficacité – Clinique : • poids; • glycémies capillaires plusieurs fois par jour; • absence de syndrome polyuro-polydipsique (soif, urines abondantes et fréquentes). – Biologique : hémoglobine glyquée (HbA1C). Tolérance – Clinique, digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. – Biologique : • NFS; • pH plasmatique, bicarbonates, lactacidémie; • urée, créatinine; • bilan hépatique. – Surdosage : acidose lactique (déshydratation, dyspnée, troubles digestifs).	
Pratique IDE		
– Contrôle dextro-capillaire avant/après les 3 repas principaux. – Vérifier le suivi du régime diététique spécifique du diabétique adapté au patient. – Poids.		
Éducation – Conseils au patient		
Les biguanides sont des antidiabétiques oraux qui font baisser la glycémie sans toutefois provoquer d'hypoglycémies car ils agissent sur le foie et non sur l'insulinosécrétion pancréatique. – La diarrhée induite par la metformine est la 1^{re} cause de diarrhée chez le diabétique. Elle est souvent la cause d'un arrêt thérapeutique. Elle peut être parfois prévenue par une augmentation progressive des doses. – La metformine est le traitement privilégié du diabète de type II chez le sujet présentant un surpoids. Il est associé au régime en cas d'échec de celui-ci seul. Un sulfamide peut lui être associé lorsque le régime et la metformine à doses maximales n'arrivent pas à corriger le diabète. Les biguanides sont contre-indiqués dans toutes les situations d'insuffisance organique (rénale, cardiaque, hépatique) en raison du risque accru d'acidose lactique. Aussi, ils sont systématiquement arrêtés en cas de stress (chirurgie, hospitalisation, infection...) et avant tout scanner avec injection d'iode pour les mêmes raisons. Vérifier l'état d'hydratation des sujets âgés (qui n'ont pas tendance à beaucoup boire naturellement) car la déshydratation est pourvoyeuse d'insuffisance rénale Celle-ci accroît encore le risque d'acidose lactique qui est un mode parfois mortel de décompensation diabétique. Les mesures de l'éducation du diabétique sont valables ici (voir questions sur insuline, sulfamides).		

Hidden page

Hidden page

Mécanismes de l'hémostase

Trois facteurs interviennent pour assurer l'hémostase en cas de plaie vasculaire.

► **Les vaisseaux eux-mêmes** vont se contracter pour limiter les pertes sanguines par un réflexe alpha-sympathique.

► **Les plaquettes**, vont **sécréter des substances vasoconstrictrices** (sérotonine, thromboxane A₂), **adhérer** entre elles, prendre une forme globuleuse, se hérissier de pseudopodes et être attirées par la paroi vasculaire devenue plus négative. Elles vont **s'agréger** sous l'influence de la thrombine et du thromboxane A₂. Les granules sécrètent également de l'adénosine diphosphate (ADP) et du calcium qui favorisent l'extension de l'agrégat plaquettaire.

► **Les mécanismes plasmatiques** : les synthèses et activations successives des facteurs de coagulation vont entraîner la formation d'un caillot de fibrine qui solidifie l'agrégat plaquettaire. Ces facteurs sont synthétisés par le foie, sauf la thromboplastine tissulaire et le facteur VIII. Certains ont besoin de vitamine K pour être synthétisés (facteurs II, VII, IX, X).

Mécanismes inhibiteurs de la coagulation

▲ Inhibiteurs de l'hémostase

Les cellules endothéliales sécrètent la PGI₂ ou prostacycline qui est vasodilatatrice et antiagrégante et qui s'oppose aux actions du thromboxane A₂ d'origine plaquettaire. Elles sécrètent également un facteur antifacteur XII.

Le foie synthétise la protéine C qui, activée par la thrombine en présence de la protéine S et de calcium, dégrade les facteurs V et VIII.

Tableau 20.1 Dénomination des facteurs de la coagulation.

Facteurs de l'hémostase	
Facteur I	fibrinogène
Facteur II	prothrombine
Facteur III	thromboplastine tissulaire = prothrombinase facteur Xa + facteur Va + phospholipides + Ca ⁺⁺
Facteur IV	Ca ⁺⁺
Facteur V	proaccéléline
Facteur VI	accéléline
Facteur VII	proconvertine
Facteur VIII	facteur antihémophilique A
Facteur IX	facteur antihémophilique B
Facteur X	facteur Stuart
Facteur XI	facteur antihémophilique C
Facteur XII	facteur « contact » ou Hageman
Facteur XIII	facteur de stabilisation de la fibrine

L'antithrombine III inhibe les facteurs IXa, XIa, Xa et la thrombine.

Définitions

- la protéine C est une protéine du plasma qui possède une activité anticoagulante; son déficit peut être à l'origine de maladies thrombo-emboliques;
- la protéine S est voisine de la protéine C et potentialise son action.

▲ Fibrinolyse

Elle détruit le thrombus fibrinoplaquettaire au moyen de la plasmine qui est formée à partir du plasminogène circulant inactif.

Médicaments anticoagulants

Il existe trois types d'anticoagulants : les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les antivitamines K (AVK).

Héparines (voir Fiche, page 254)

▲ Héparines non fractionnées

Les héparines non fractionnées sont des mélanges de chaînes polysaccharidiques de poids moléculaire 20 000 à 40 000 Dalton (d). Elles sont d'origine bovine et porcine. On les administre toujours par voie injectable (perfusion IV à la seringue électrique ou SC), car elles sont inactivées dans le tube digestif.

LEUR MODE D'ACTION est une potentialisation de l'effet de l'antithrombine III augmenté d'un facteur 1 000. L'héparine forme avec l'antithrombine III un complexe qui inactive très rapidement les facteurs de la coagulation IIa (thrombine) et accessoirement IXa, XIa et XIIa. Elles neutralisent identiquement les facteurs IIa et Xa.

En cas de déficience du patient en antithrombine III, l'effet de l'héparine est très réduit.

La surveillance est réalisée par le temps de céphaline activé (TCA) (1,5 à 3 fois celui du témoin) ou l'héparinémie anti-IIa (0,3 à 0,6 UI/mL).

Définitions

- le TCA explore tous les facteurs de la coagulation plasmatiques, sauf le facteur VII;
- l'héparinémie anti-IIa mesure l'intensité de l'inhibition du facteur IIa.

EN CAS DE SURDOSAGE ou d'hémorragie, l'antidote est la protamine (1 mg en IV lente neutralise 100 UI d'héparine).

LES THROMBOPÉNIES (chute de 50 % par rapport au chiffre plaquettaire initial) résultent de l'apparition d'un anticorps qui se fixe sur les plaquettes et les active.

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie rare survenant chez des patients traités par héparine non fractionnée ou HNF et héparine de bas poids moléculaire ou HBPM. La

Tableau 20.2 Modes d'administration des héparines non fractionnées.

DCI	Spécialité	Posologie
héparine sodique	Héparine sodique Leo Héparine sodique Panpharma Héparine Choay	400-600 UI/kg/24 h IV
héparine calcique	Calciparine Héparine calcique Leo Héparine calcique Panpharma	500 UI/kg/j en 2 à 3 administrations SC (préventif 150 UI/kg/j)

déclaration au centre régional de pharmacovigilance de toute suspicion de TIH est obligatoire. Il existe deux types de thrombopénies mais seule la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est retenue pour qualifier la thrombopénie de type II :

– la thrombopénie de type I est bénigne, d'origine non immune, d'apparition précoce sans complications thrombotiques et régresse malgré la poursuite du traitement par l'héparine ;

– la thrombopénie de type II est potentiellement grave, d'origine immune et d'apparition plus tardive : elle peut entraîner une thrombopénie compliquée éventuellement de thromboses veineuses et artérielles, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et plus rarement d'hémorragie. Ces thrombopénies surviennent le plus souvent entre le 5^e et le 20^e jour de traitement (en général entre 5 et 8 jours après le début du traitement). Pratiquer une NFS avant traitement, puis deux fois par semaine.

Le diagnostic de TIH doit être évoqué devant une numération plaquettaire < 100 G/L et/ou une diminution de la numération plaquettaire initiale > 40 %. La thrombopénie est comprise entre 30 et 70 G/L chez 80 % des patients. Une coagulopathie de consommation (CIVD) s'y associe dans 10 % à 20 % des cas. Il existe des tests immunoenzymatiques (ELISA) qui détectent des anticorps (IgG, IgM, IgA) dirigés contre le facteur 4 plaquettaire en présence d'héparine ; ils sont simples et ont une sensibilité de l'ordre de 95 %. Il existe aussi des tests d'activation plaquettaire qui montrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes et

Tableau 20.3 Modes d'administration des héparines de bas poids moléculaire.

DCI	Spécialité	Traitement curatif	Traitement préventif chez un patient à risque modéré	Traitement préventif chez un patient à risque élevé
réviparine	Clivarine	(1)	1 750 UI AXa 2 h avant	4 200 UI AXa 12 h avant
daltéparine	Fraxmine	100 UI AXa/kg/12 h	2 500 UI AXa 2 h avant	2 500 UI AXa 2 h avant et 12 h après.
nadroparine	Fraxiparine, Fraxodi	85 UI AXa/kg/12 h	5 850 UI AXa 2 h avant	38 UI AXa/kg 12 h avant et 12 h après
tinzaparine	Innohep	175 UI AXa/kg/12 h	2 800 UI AXa 2 h avant	4 500 UI AXa 12 h avant
enoxaparine	Lovenox	100 UI AXa/kg/12 h	20 mg- 0,2 mL 2 h avant	40 mg-0,4 mL 12 h avant

(1) La réviparine (Clivarine) n'a pas l'indication « traitement curatif » à l'AMM.

provoquant ainsi l'agrégation. Ces deux types de tests ELISA et activation plaquettaire sont complémentaires pour aider au diagnostic de TIH.

La normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine est un élément important du diagnostic (aspect rétrospectif).

Le danaparoïde (Orgaran) est un héparinoïde, il possède l'AMM pour la prévention en chirurgie (orthopédique et oncologique) ainsi que pour les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : c'est le médicament de substitution de première intention malgré le risque de réaction croisée avec les héparines.

Définition. La CVD est un syndrome hémorragique caractérisé par une disparition du fibrinogène du sang circulant, accompagnée de dépôts de fibrine dans les petits vaisseaux qui provoquent des thromboses multiples. Ces coagulations multiples épuisent les facteurs de coagulation et une seconde période suit pendant laquelle le sang devient incoagulable et les hémorragies surviennent.

■ Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (voir Fiche, p. 255)

Elles sont obtenues par dépolymérisation de l'héparine (fractionnement) et leur poids varie de 2 500 à 5 400 d. Leur activité anti-IIa est faible. Mais elles ont une action antithrombotique anti-Xa (puissance d'inactivation du facteur Xa) équivalente à celle des héparines non fractionnées et qui apparaît dès la 1^{re} heure.

LEUR DURÉE D'ACTION permet, après adaptation posologique en fonction du poids du patient :

- une seule injection SC par jour en traitement préventif ;
- deux injections par jour en traitement curatif (sauf tinzaparine, avec une seule injection).

LA SURVEILLANCE se limite aux NPS en cas de traitement préventif et au dosage de l'activité anti-Xa chez le sujet âgé en cas d'insuffisance rénale. Lors des traitements préventifs chez les insuffisants rénaux sévères ou de poids modifié (cachexie, obésité), on peut surveiller l'activité anti-Xa (0,1 à 0,5 UI/mL).

LE RISQUE HÉMORRAGIQUE est augmenté chez le sujet âgé, l'insuffisant hépatique ou rénal, le patient ulcéreux. Avant d'instaurer un traitement par HBPM chez un patient de 75 ans ou plus, il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale à l'aide de la formule de Cockcroft.

DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES augmentent le risque hémorragique : anticoagulants oraux, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ticlopidine. Le risque hémorragique digestif est augmenté chez les malades recevant des corticoïdes à fortes doses.

Cas concrets

HBPM EN TRAITEMENT CURATIF

Comment administrer une HBPM en traitement curatif chez un patient de 70 kg hospitalisé pour thrombose veineuse ?

L'administration est sous-cutanée, 2 fois par jour, aux doses de 200 UI anti-Xa/kg/j, uniquement adaptées au poids du patient. Ici les injections seront donc de 7 000 UI anti-Xa. Par précaution, un contrôle biologique anti-facteur Xa plasmatique est recommandé 3-4 h après la première injection et le matin du 2^e jour du traitement. La valeur attendue doit être dans la fourchette 0,5 à 1 U anti-Xa/mL. Le traitement est ensuite poursuivi sans autre surveillance que la NPS-plaquettes, jusqu'à la fin du relais par les anticoagulants oraux.

Hidden page

Cas concrets

HÉMORRAGIE DIGESTIVE

Un patient porteur d'une valve mitrale est sous anticoagulants oraux depuis deux ans. L'anticoagulation est obtenue avec 1 comprimé de warfarine (Coumadine) par jour, sans modification de la posologie depuis le début du traitement. Il a été vu récemment par son médecin traitant qui a prescrit du clofibrate (Lipavlon) pour une hyperlipidémie et du diclofénac (Voltarène) pour des douleurs dentaires. Il est hospitalisé pour hémorragie digestive, l'INR étant à 4. Quelle attitude adopter ?

En cas d'accident hémorragique, il faut d'abord arrêter le traitement et, si cela ne suffit pas, administrer de la vitamine K par voie intraveineuse lente (10 à 20 mg) et/ou du PPSB¹ (1 mL/kg). Plusieurs facteurs concourent ici à faire saigner le patient : l'effet antiagrégant plaquettaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Voltarène) et une potentialisation de l'AVK par sa défixation des protéines plasmatiques à la fois par l'hypolipémiant (Lipavlon) et par l'anti-inflammatoire non stéroïdien (Voltarène). Lorsque le problème aigu de l'hémorragie est résolu (bilan digestif...), il convient de remplacer le Voltarène par un antalgique comme le paracétamol et de diminuer les doses de l'AVK si on garde le Lipavlon comme hypolipémiant. La dose proposée sera donc d'abord de 3/4 comp/j, avec un contrôle de l'INR, deux jours après, que l'on veut ramener dans la fourchette 2-3.

1. PPSB : association de prothrombine, de proconvertine, du facteur Stuart et du facteur antihémophilique B.

LA DURÉE DU TRAITEMENT DÉPEND DE L'INDICATION

- Prévention primaire des thromboses veineuses : 10 à 15 jours ;
- traitement des thromboses veineuses récurrentes : > 6 mois ;
- traitement des thromboses veineuses récurrentes associées à un déficit en inhibiteurs de la coagulation : au long cours ;
- traitement des thromboses secondaires à un événement favorisant transitoire : 6 à 12 semaines ;
- traitement des embolies pulmonaires : 6 à 12 mois ;
- prévention des embolies systémiques sur prothèse valvulaire tissulaire : 3 mois ;
- prévention des embolies systémiques sur prothèse valvulaire mécanique, cardiopathie valvulaire, fibrillation auriculaire ou post-infarctus du myocarde : à vie.

LES CONTRE-INDICATIONS

- La grossesse ;
- les syndromes hémorragiques ;

- l'HTA sévère non contrôlée ;
- l'accident vasculaire cérébral (AVC) (sauf embolie) ;
- l'ulcère gastro-duodénal en poussée ;
- les troubles de l'hémostase ;
- les interactions (voir *infra*).

Ne pas faire d'injection intramusculaire chez un patient sous AVK.

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles sont très nombreuses et facilement observées en clinique compte tenu du coefficient thérapeutique étroit. L'automédication doit être proscrite chez les patients sous AVK.

Coumadin, Coumadin, Coumadin, Coumadin

Aspirine, ticlopidine, héparine, thrombolytiques.

PAR COMPÉTITION SUR LES PROTÉINES PLASMATIQUES : anti-inflammatoires non stéroïdiens, sulfamides hypoglycémisants, clofibrate.

PAR INHIBITION DE LEUR CATABOLISME : antifongiques imidazolés, disulfirame, allopurinol, cimétidine, macrolides, chloramphénicol, antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine...

PAR DIMINUTION DE LA VITAMINE K : défaut d'apport alimentaire (végétaux, céréales, abats), diminution de la synthèse bactérienne intestinale (antibiotiques à large spectre).

PAR DIMINUTION DE LEUR RÉSORPTION DIGESTIVE : pansements gastriques, colestyramine, huile de paraffine.

PAR AUGMENTATION DE LEUR CATABOLISME : inducteurs enzymatiques, antiépileptiques, rifampicine, griséofulvine...

LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance se fait par le dosage de l'INR tous les mois, une fois l'équilibre atteint. Les doses de charge ne se pratiquent plus. La posologie de départ est de 1 comp par jour, avec le pre-

Hidden page

Hidden page

l'indication curative, en raison du volume important injecté) ;

– manifestations cutanées et des réactions d'hypersensibilité locale ou générale ;

– rares cas de thrombopénie analogue à celle causée par l'héparine non fractionnée ou par les héparines de bas poids moléculaire, mais seulement chez des patients déjà sensibilisés soit à l'héparine non fractionnée soit aux héparines de bas poids moléculaire.

La désirudine (Révasc 15 mg/0,5 mL) s'utilise par voie sous-cutanée en prévention des thromboses veineuses après prothèse de la hanche ou du

genou : une injection de 15 mg 2 fois par jour, la première injection doit être effectuée 5 à 15 minutes avant l'intervention et poursuivie en période postopératoire pendant 9 à 12 jours maximum sous surveillance du temps de céphaline activé (TCA).

L'épiradine (Réfludan 50 mg/poudre pour solution injectable ou pour perfusion) est indiqué dans les TIH accompagnées d'une manifestation thrombo-embolique évolutive.

Voie intraveineuse continue à la dose de $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ après un bolus initial de $0,4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ en adaptant la posologie ultérieure sur le TCA.

Antiagrégants plaquettaires

Ils inhibent le premier stade de formation du caillot. Plusieurs mécanismes sont possibles.

Inhibition de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A₂

C'est le mode d'action de l'aspirine et des AINS.

Aspirine

L'aspirine se fixe de façon irréversible sur la cyclo-oxygénase de type 1. Cette liaison bloque la production dans les plaquettes par la cyclo-oxygénase de type 1 de molécules proagrégantes (comme les endoperoxydes et le thromboxane A₂). Il en résulte un effet antiagrégant qui, après une administration unique d'aspirine, persiste 7 à 10 jours (durée de vie de la plaquette) et peut entraîner un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.

Les posologies entraînant cet effet sont faibles 50 à 500 mg/j. On utilise l'Aspégic (100 et 250 mg) et le Kardégic (75, 160 et 300 mg).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Seul le flurbiprofène (Cebuid) à la dose de 50 mg × 2/j est employé dans cette indication. L'inhibition de la cyclo-oxygénase est dans ce cas réversible. Les effets indésirables des AINS sont rarissimes à ces doses (excepté les accidents allergiques).

Inhibiteurs de la fixation de l'ADP

La ticlopidine (Ticlid) empêche la liaison du fibrinogène à la membrane de la plaquette et s'oppose ainsi à l'agrégation plaquettaire.

Elle serait plus efficace que l'aspirine, mais entraîne des effets indésirables graves : hémorragies, hépatites, agranulocytoses, thrombopénies, anémies. De ce fait, elle est réservée à la prévention des accidents ischémiques majeurs chez les artéritiques et à la prévention des complications thrombotiques artérielles après un premier AVC lié à l'athérosclérose.

En cas d'intervention chirurgicale, la ticlopidine doit être arrêtée une semaine avant l'intervention, sauf si un effet antiagrégant est recherché (circulation extracorporelle [CEC]).

Le clopidogrel (Plavix) a fait la preuve en prévention chez les patients à risque d'une réduction des événements liés à l'athérosclérose, particulièrement chez les patients atteints d'artérite des membres inférieurs. Contrairement à la ticlopidine, il est dépourvu de risque d'agranulocytose.

POINTS CLÉS

1. ► Lors de l'administration d'une HBPM, la surveillance de l'hémostase n'est pas nécessaire en dehors de la NFS. En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement par HNF s'impose.
2. ► L'automédication doit être proscrite chez les patients sous AVK (risque de synergie anticoagulante avec l'aspirine, l'ibuprofène...).

Hidden page

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : daltéparine sodique (*Fragmine*)

Administration	Surveillance
Forme injectable uniquement (SC) : – seringues à 2 500 UI anti-Xa/0,2 mL; – seringues à 5 000 UI/0,2 mL; – seringues à 7 500 UI/0,75 mL; – seringues à 10 000 UI/1 mL.	Efficacité – Clinique : vérifier l'absence ou la régression des signes de phlébite (mollet rouge, chaud, douloureux, induré). – Biologique : activité anti-Xa dans le traitement curatif (0,5 à 1 unité anti-Xa). Tolérance – Clinique : recherche de signes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, hématurie, hématomes fréquents, méléna). – Biologique : NFS, plaquettes régulièrement.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – prévenir le patient de consulter en cas de syndrome hémorragique (surdosage); – lui indiquer de voir le médecin en vue d'arrêter le traitement en cas d'intervention chirurgicale, de soins dentaires; – le prévenir que les injections IM sont contre-indiquées; – lui demander d'utiliser un rasoir électrique, d'effectuer un brossage doux des dents, afin de prévenir les risques hémorragiques mineurs; – l'éduquer en vue de l'auto-administration (sites, méthode, surveillance), si l'infirmier(e) juge que le patient en a les capacités.	

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : fluindione (*Préviscan*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – cp sécables à 20 mg; – posologie à adapter en fonction de l'INR désiré; – cp à prendre en 1 prise par jour; – utilisé en relais de l'héparine en cas de nécessité d'une anticoagulation au long cours.	Efficacité – Biologique : TP, INR. Tolérance – Clinique : • syndrome hémorragique (surdosage); • thromboses (sous-dosage). – Biologique : TP, INR. Un INR > 5 traduit un risque hémorragique majeur.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – insister sur l'importance de la prise au long cours; – demander au patient d'être très attentif aux interactions médicamenteuses : lui donner la liste des médicaments qui modifient l'action des antivitamines K (AVK); – lui dire de ne pas prendre d'aspirine en cas de maux de tête mais du paracétamol; – lui demander de faire attention aux interactions alimentaires : lui donner la liste des aliments riches en vitamine K (choux, brocolis, céréales, crudités, choucroute, carottes, abats); – remettre au patient le carnet de surveillance du traitement où il doit inscrire régulièrement les résultats du TP et de l'INR et qu'il doit communiquer au médecin; – lui conseiller de toujours porter sur lui la carte indiquant la prise d'AVK; – insister sur la nécessité du relais avec l'héparine pour encadrer un geste chirurgical ou dentaire; – lui signaler que les injections intramusculaires et les infiltrations sont proscrites; – prier le patient de consulter son médecin en cas de surdosage clinique : ecchymoses, gingivorragies, épistaxis; – insister sur l'importance de la surveillance biologique.	

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

criptions devraient être limitées. C'est le cas des antidiarrhéiques morphiniques tels que le diphénoxylate (*Diarsed*), des antispasmodiques anticholinergiques (*Buscopan*, *Dicetel*, *Riabal*) qui possèdent de nombreux effets indésirables et des antispasmodiques dérivés de la papavérine (*Dispatalin*).

Le loperamide (*Imodium*), bien que dérivé morphinique, entraîne moins d'effets centraux (sédation, dépression respiratoire), car il passe mal dans

le cerveau. Il reste contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans.

La trimébutine (*Débridat*) est un antispasmodique de mécanisme d'action mal connu et assez bien toléré. Toutefois, des lipothymies peuvent survenir quand il est injecté en IV directe.

Le phloroglucinol (*Spasfon*) est un antispasmodique musculotrope efficace et bien toléré. La forme sublinguale (*Spasfon Lyoc*) permet l'obtention d'un effet rapide.

Laxatifs

Ils accélèrent et facilitent l'évacuation des selles en augmentant le péristaltisme intestinal et/ou en ramollissant le contenu de l'intestin.

Il faut avoir à l'esprit que faire boire le malade (1,5 à 2 L/j), le faire marcher, lui faire respecter des horaires réguliers pour aller à la selle sont de bons moyens de prévention (et de traitement) de la constipation.

Laxatifs de lest

Le principe est de distendre l'intestin, ce qui stimule le péristaltisme.

■ Mucilages et fibres

Ce sont des substances insolubles et non résorbées qui gonflent dans l'intestin. Il s'agit de fibres (*Infibrum*) ou de mucilages (*Spagulax*, *Normacol*). Ils doivent être donnés **au début du repas** (jamais après), chez le sujet **non allongé**, et accompagnés de boissons en quantité suffisante pour éviter le risque d'occlusion.

Ils sont contre-indiqués en cas d'occlusion ou d'affection sténosante du tube digestif.

■ Laxatifs osmotiques

Ce sont des particules non résorbées qui attirent et retiennent l'eau dans l'intestin (*Diphthalac*, *Imporal*). Ces spécialités peuvent entraîner des douleurs abdominales en début de traitement et des diarrhées avec déshydratation à fortes doses.

Elles sont contre-indiquées en cas d'occlusion et de colopathies organiques inflammatoires (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique).

Laxatifs stimulants ou irritants

Ils devraient être formellement interdits car ils entretiennent la maladie. L'usage abusif de ces médicaments provoque la « maladie des laxatifs » (douleurs, diarrhées, hypokaliémie, fatigue, perte de poids).

Ils sont à base de plantes (séné, bourdaine, boldo, cascara...) et sont encore appelés dérivés de l'anthraquinone (*Piarsennide*, *Sénokot*, *Tamarine*). Certains sont dérivés de la phénolphthaléine qui entraîne des sensibilisations cutanées au soleil (*Mucimom*).

Il existe des suppositoires à administrer une demi-heure avant l'heure désirée pour aller à la selle (bisacodyl [*Dulcolax*]) qui sont irritants pour le côlon.

Laxatifs lubrifiants

Ils sont à base d'huile de paraffine et peuvent modifier la résorption de médicaments coprescrits si ceux-ci se dissolvent dans l'huile qui n'est pas résorbée. Ils diminuent ainsi la résorption des vitamines liposolubles (A, E, D, K) et des contraceptifs oraux. Ils peuvent provoquer des petites fuites graisseuses au niveau de l'anus, désagréables. De nombreuses spécialités existent (*Molagar*, *Lansoöl*, *Lubentyl*, *Parlax*).

1. ► Les inhibiteurs de la pompe à protons sont efficaces et bien tolérés. Ils représentent le traitement anti-sécrétoire de l'éradication de l'*helicobacter pylori*.
2. ► Les antiacides peuvent diminuer la résorption et

donc l'efficacité de médicaments coprescrits.

3. ► Les laxatifs irritants ou stimulants devraient être formellement interdits (risque de maladie des laxatifs).

PHARMACOLOGIE

FICHE DE PRESCRIPTION (ADULTES) : oméprazole (*Mopral*)

Administration	Surveillance
Forme orale : – gélules à 10 et à 20 mg; – posologie habituelle : 20 mg/j; – à prendre le soir; – ne pas ouvrir la gélule. Forme intraveineuse : Ampoule à 40 mg.	Efficacité – Clinique : • disparition des douleurs épigastriques; • absence d'hémorragie digestive (selles noires, vomissement de sang). – Paraclinique : la fibroscopie œso-gastro-duodénale (non systématique dans le cadre d'une surveillance) doit être normalisée. Tolérance – Clinique : • digestive : diarrhée, constipation, nausées; • cutanées : éruption, prurit; • neuropsychiatrique : céphalées, vertiges, confusion, agitation. – Biologique : • NFS, plaquettes; • bilan hépatique.
Éducation – Conseils au patient	
L'infirmier(e) doit : – prévenir le patient d'éviter les aliments considérés comme irritants (épices, alcool); – le prévenir d'éviter les médicaments gastrototoxiques : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes (contre-indication non absolue); – le sensibiliser le plus possible à l'arrêt du tabac; – lui demander de consulter son médecin en cas de gastralgies persistantes.	

Hidden page

grande angoisse, d'une dyspnée, d'une cyanose, de sueurs, il faut suspecter la survenue d'un œdème de Quincke (atteinte muqueuse de la langue, du pharynx et du larynx avec risque d'étouffement par gonflement local) : il faut alors poser une voie veineuse périphérique, mettre de l'O₂ au masque, (6 l/m). En cas de signes de choc (choc anaphylactique), une injection d'adrénaline IV de 1 mg est nécessaire et sera poursuivie à la seringue électrique à la dose de 0,2 à 1 mg/h associé à du *Solumédrol* (0,5 mg/kg/j) pendant 2 jours. L'ajout d'un antihistaminique comme l'*Hypostatine* 600 mg/j améliore l'efficacité des autres thérapeutiques.

Conseils au patient

Expliquer au patient que dans la majorité des cas, l'urticaire est dû à un allergène ingéré : médicaments (pénicillines, AINS, produit de contraste iodé), des aliments (crustacés, fromage, choucroute, noix, noisettes, fraise, tomate), mais aussi dû à des facteurs contacts, physiques (dermographisme, froid, chaud, soleil). Mais certaines maladies générales comme les vascularites, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde peuvent s'accompagner de phénomènes allergiques. De plus, les facteurs psychologiques ne sont pas à négliger dans la survenue de l'urticaire.

En cas de terrain allergique conseiller au patient ayant déjà fait un œdème de Quincke de se procurer en pharmacie un kit comportant une seringue préremplie d'adrénaline à 1 mg (*Anakit*, *Anahelp*) (utile en cas de randonnée dans des lieux éloignés de tout secours en cas de risque de piqure d'insecte).

Les antihistaminiques non cholinergiques : desloratadine (*Aerius*), cétirizine (*Virlix*), mizolastine (*Mizollen*). Ils se prennent en une ou deux prises par jour de préférence une seule le matin.

La présence de sulfite dans l'alimémazine (*Théralène*) ainsi que dans le *Phénergan* favorise la survenue d'un choc anaphylactique.

Lors de la prise d'antihistaminiques sédatifs, il faut prévenir le patient de pas boire de boissons alcoolisées en même temps, ni de conduire de véhicules motorisés, ni d'utiliser de machine qui requiert une certaine vigilance car celle-ci pourrait être diminuée du fait de la prise du médicament.

En cas d'effet gênant comme l'apparition d'une sécheresse buccale, il peut être conseillé au patient de consommer des boissons citronnées ou du chewing-gum. En cas de constipation, conseiller au patient de bien boire et de consommer des fibres ainsi qu'un régime alimentaire équilibré et varié.

Tableau 22.1 Tolérance comparée des différents antihistaminiques.

DCI	Nom de spécialité	Effets indésirables à prendre en compte
prométhazine (classe des phénothizines)	<i>Phénergan</i>	somnolence – effets atropiniques
alimémazine (classe des phénothizines)	<i>Théralène</i>	somnolence – effets atropiniques
dexchlorphéniramine	<i>Polaramine</i>	somnolence – effets atropiniques
bromphéniramine	<i>Dimégan</i>	somnolence – effets atropiniques
hydroxyzine	<i>Atarax</i>	somnolence – effets atropiniques, anxiolytique
loratadine	<i>Clarityne</i>	Allongement du QT, torsade de pointe, hypokaliémie
méquitazine	<i>Primalan</i>	effets atropiniques
cétirizine	<i>Zyrtec-Virlix</i>	
fexofénadine	<i>Telfast</i>	
mizolastine	<i>Mizollen</i>	somnolence – allongement du QT
oxatomide	<i>Tinset</i>	somnolence – prises de poids – réactions allergiques

Le térfénadine et l'astémizole sont actuellement retirés du marché.

Les nouveaux antihistaminiques H1 sont moins sédatifs, mais la mizolastine (Mizollen) peut entraîner des troubles du rythme grave, favorisés par les désordres hydro-électrolytiques. Le cétirizine (Zyrtec) neutralise l'action de l'histamine au niveau de ses récepteurs H1 et est donc utilisé pour traiter les symptômes des allergies : rhinites (rhume des foins), conjonctivite, urticaire. Il entraîne une dépendance. Il n'est plus commercialisée en tant

que comprimés, seule la forme gouttes reste disponible et est remboursée par la Sécurité sociale.

Le lévocétirizine (Xyzall) est utilisé pour traiter la rhinite allergique saisonnière (y compris les symptômes oculaires), et per-annuelle ainsi que l'urticaire. Il bloque de façon puissante et sélective la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1 et diminue l'inflammation au cours des phénomènes allergiques. Au cours des études cliniques ont été rapportés des secondaires d'intensité légère à modérée : somnolence, bouche sèche, céphalées et fatigue.

Contre indications des antihistaminiques

Antihistaminiques anticholinergiques

- cétirizine (Virlix)

- glaucome par fermeture de l'angle
- prendre avis OPH chez le sujet âgé hypermétrope
- adénome de prostate, obstacle urétrorprostatique

Antihistaminique phénothiazidiques (Phénergan, Théralène)

- loratadine (Clarithyne)

- insuffisance rénale
- premier trimestre de grossesse
- antécédent d'agranulocytose

Ne pas associer avec un médicament qui allonge le QT (favorisant la torsade de pointe)

Hidden page

- Tests de connaissances
- Mini-cas concrets
- Cas concrets types

Table des matières du cahier d'entraînement

TESTS DE CONNAISSANCES

Sujets	270
Généralités sur le médicament	270
Développement du médicament	270
Pharmacodynamie et pharmacocinétique	270
Classification des médicaments et réglementation	270
Voies d'administration des médicaments	270
Antibiotiques et antituberculeux	271
Médicaments du Sida et antiviraux	271
Antifongiques	271
Médicaments de l'appareil cardio-vasculaire	271
Médicaments de l'appareil respiratoire	272
Médicaments agissant par l'intermédiaire du système nerveux autonome	272
Médicaments du système nerveux central	272
Médicaments de la douleur	272
Médicaments des pathologies ostéo-articulaires	273
Immunothérapie	273
Médicaments des troubles endocriniens et métaboliques	273
Médicaments de l'hémostase	274
Médicaments de l'appareil digestif	274
Corrigés	275
Généralités sur le médicament	275
Développement du médicament	275
Pharmacodynamie et pharmacocinétique	275
Classification des médicaments et réglementation	275
Voies d'administration des médicaments	275
Antibiotiques et antituberculeux	276
Médicaments du Sida et antiviraux	276
Antifongiques	276
Médicaments de l'appareil cardio-vasculaire	276
Médicaments de l'appareil respiratoire	276
Médicaments agissant par l'intermédiaire du système nerveux autonome	276
Médicaments du système nerveux central	277
Médicaments de la douleur	277
Médicaments des pathologies ostéo-articulaires	277
Immunothérapie	277
Médicaments des troubles endocriniens et métaboliques	277
Médicaments de l'hémostase	278
Médicaments de l'appareil digestif	278

MINI-CAS CONCRETS

Sujets	279
Mini-cas concret 1	279
Mini-cas concret 2	279
Mini-cas concret 3	279
Mini-cas concret 4	279
Corrigés	280
Mini-cas concret 1	280
Mini-cas concret 2	280
Mini-cas concret 3	280
Mini-cas concret 4	280

CAS CONCRETS TYPES

Sujets	281
Cas concret 1	281
Corrigés	283
Cas concret 1	283

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Généralités sur le médicament

1. **Que possède le médicament qui le différencie d'un aliment ou d'un cosmétique ?**

Réponse : autorisation de mise sur le marché qui assure sa qualité de fabrication, son efficacité, sa sécurité.

2. **Sous quelles dénominations un médicament peut-il être désigné ?**

Réponse : DCI, nom chimique, nom de spécialité.

3. **Définir la préparation magistrale.**

Réponse : médicament préparé extemporanément, sur prescription médicale, pour un malade déterminé.

4. **Citer les 4 origines possibles d'un médicament.**

Réponse : synthétique, animale, végétale, minérale.

Développement du médicament

1. **Quelle phase d'étude se déroule après la commercialisation du médicament ?**

Réponse : phase IV.

2. **La phase I :**

Réponses : a, b, c.

3. **Concernant les différences entre une ATU nominative et une ATU de cohorte, dites à quoi elles sont destinées et par qui elles sont demandées :**

L'ATU de cohorte est destinée à traiter une maladie grave ou rare lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié. Elle est demandée par le fabricant.

L'ATU nominative concerne un médicament destiné à traiter une maladie grave ou rare : il est importé. Elle est demandée par le médecin traitant, pour un patient donné, et transmise à un pharmacien hospitalier qui l'envoie à l'APSSAPS.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

1. **Les médicaments agissent dans l'organisme en se fixant sur des récepteurs dont la réponse dépend :**

Réponses : a, b, c, e.

2. **Citer les paramètres conditionnant l'activité d'un médicament :**

Réponse : concentration, nombre de récepteurs, affinité pour les récepteurs, activité intrinsèque.

3. **Quelle est la forme classique d'une courbe dose-effet ?**

Réponse : sigmoïde.

4. **La pénétration d'un médicament dans un tissu dépend :**

Réponse : a, b, c, d, e.

5. **Si les capacités d'élimination d'un patient diminuent (insuffisance rénale par exemple), dans quel sens varie la demi-vie des médicaments ?**

Réponse : elle augmente.

Classification des médicaments et réglementation

1. **Citer les quatre catégories de la classification.**

Réponse : liste I, liste II, stupéfiants, hors liste.

2. **Quels sont les trois paramètres qui définissent la pharmacodépendance ?**

Réponse : tolérance, dépendance psychique, dépendance physique.

3. **Une prescription médicamenteuse peut être faite par :**

Réponses : d, e. La sage-femme est autorisée à prescrire certains médicaments chez les femmes enceintes, dans des conditions précises.

a, b, c : ces catégories de personnels ne peuvent être prescripteurs.

4. **Les stupéfiants peuvent être délivrés**

Réponses : a, b, c.

d, e : un(e) aide-soignant(e) ne peut prescrire. Un médecin attaché vacataire doit être identifié comme prescripteur pour délivrer des stupéfiants.

5. **La prescription de stupéfiants :**

Réponses : a, b, c, validité d'exécution : 24 h, durée max. 28 j.

Voies d'administration des médicaments

1. **Connaitre les principaux avantages et inconvénients de la voie orale.**

Hidden page

Corrigés

2. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques possèdent les effets thérapeutiques ou indésirables suivants :

Réponses : a, b, c, d, e.

3. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques sont indiqués dans :

Réponses : b, c, d, e.

Médicaments du système nerveux central

1. Parmi les antiépileptiques suivants, lesquels sont inducteurs enzymatiques ?

Réponses : a, b, c.

2. Parmi les médicaments suivants, lesquels ne doivent pas être coadministrés à la L-dopa ?

Réponses : a, c.

3. Les benzodiazépines possèdent les propriétés pharmacologiques suivantes :

Réponses : a, b, c, d.

4. Le carbonate de lithium (*Téralithe*) :

Réponses : b, d, e.

5. Le syndrome malin des neuroleptiques est caractérisé par :

Réponses : a, b, c, d.

Médicaments de la douleur

1. Les antalgiques opiacés entraînent :

Réponses : a, b, c, d.

e : les opiacés entraînent une constipation.

2. Le syndrome de sevrage aux morphiniques est caractérisé par :

Réponses : b, c, e.

3. Le paracétamol :

Réponses : a, d. Il est important de bien connaître les propriétés du paracétamol qui est un produit de prescription quotidienne.

Médicaments des pathologies ostéo-articulaires

1. Les anti-inflammatoires de la classe des coxibs :

Réponses : a, d.

2. Parmi les pathologies suivantes, lesquelles sont des contre-indications des glucocorticoïdes ?

Réponses : a, b, c.

3. Parmi les médicaments suivants, lesquels sont prescrits à titre curatif ou préventif dans l'ostéoporose ?

Réponses : a, c, d, e.

Immunothérapie

La ciclosporine (*Sandimun*, *Néoral*) :

Réponses : a, c, d.

Médicaments des troubles endocriniens et métaboliques

1. Les biguanides :

Réponses : b, c, d.

a : les biguanides n'ont strictement aucune action sur la sécrétion d'insuline, au contraire des sulfamides hypoglycémisants ; d : ils sont éliminés par voie rénale.

2. Quelles sont les insulines qui peuvent être administrées par voie parentérale ?

Réponses : a, d, e.

Les insulines rapides et leurs analogues sont des solutions qui peuvent être administrées par toutes les voies. b et c sont des mélanges en suspension avec de la NPH qui est une protamine et ne doit jamais être administrée directement en IV.

3. Les statines :

Réponses : a, c.

4. Parmi les vitamines suivantes, lesquelles sont liposolubles et exposent au risque de thésaurisation ?

Réponses : a, d, e.

Corrigés

Médicaments de l'hémostase

1. Parmi les facteurs suivants, lesquels augmentent le risque hémorragique chez un patient traité par HBPM :

Réponses : a, b, c, d, e.

2. Les antivitamines K sont potentialisées par interaction au niveau des cytochromes hépatiques par :

Réponse : d.

3. Parmi les médicaments suivants, lequel exerce une action antiagrégante de l'ordre d'une semaine après une prise unique ?

Réponse : c.

Médicaments de l'appareil digestif

1. Quel est le risque de l'utilisation des laxatifs irritants ?

Réponse : chronicisation de la constipation – maladie des laxatifs (douleurs, diarrhées, hypokaliémie, fatigue, déshydratation).

2. Pourquoi l'utilisation du cisapride (*Prépulsid*) autrefois largement prescrit dans le reflux gastro-duodéal a-t-elle été limitée ?

Réponse : allongement du QT – risque de troubles du rythme ventriculaires graves (torsades de pointe).

3. Les inhibiteurs de la pompe à protons

Réponses : a, c, e.

Mini-cas concret 1

M. J. 71 ans est traité pour une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire. Son état est satisfaisant, il dort et s'alimente normalement – régime à 2 g de ClNa par jour – bien que l'alimentation lui paraisse peu savoureuse, surtout le chou de son dernier repas. Il est traité par digoxine en dose d'entretien à 1 cp/j à 250 mg et du furosémide 40 mg/j. Lors de l'administration de ses médicaments, il a vomi quelques minutes après que l'infirmière les lui ait fait absorber.

Question

Quelle est la conduite à tenir ?

CORRIGÉS p. 280

Mini-cas concret 2

M^{me} S., 62 ans, a été hospitalisée pour faire des examens concernant son état coronarien. Elle est traitée par de la Cordarone depuis plusieurs années. Pendant la nuit elle a un épisode d'agitation avec quelques signes de confusion mentale. Le médecin d'astreinte vient la voir, fait une prescription d'halopéridol et repart aux urgences. Ayant vérifié sur un dictionnaire de médicaments vous vous apercevez que l'halopéridol et l'amiodarone (Cordarone) sont contre-indiqués en association car ils peuvent provoquer des troubles du rythme cardiaque à type de torsade de pointe.

Question

Que faites-vous ?

CORRIGÉS p. 280

Mini-cas concret 3

M. F. a été hospitalisé pour un diabète traité par l'insuline depuis 10 ans par trois injections par jour. Son état général est satisfaisant. Il pèse 62 kg pour 1,71 m. Il n'y a pas de complications de son diabète. La prescription médicale a été recopiée sur un tableau au feutre effaçable et on lit (difficilement) : « 19 h 30, insuline Novo-rapid 76 U ».

Question

Quelle est la conduite à tenir ?

CORRIGÉS p. 280

Mini-cas concret 4

M^{me} G., âgée de 80 ans, a été admise en hospitalisation pour une pneumopathie traitée par les antibiotiques (érythromycine 2 g/j). Ce matin elle refuse énergiquement de prendre son antibiotique, lui attribuant une constipation dont elle demande à être soulagée.

Question

Quelle est la conduite à tenir ?

CORRIGÉS p. 280

Mini-cas concret 1

Quelle est la conduite à tenir ?

- Informer immédiatement le médecin pour avoir des instructions.
- Faire un ECG pour évaluer la fréquence cardiaque. Le médecin y recherchera des signes d'intoxication digitalique (céphalées, vertiges).
- Faire un prélèvement pour vérifier le taux de digoxinémie.
- Faire un prélèvement pour vérifier la kaliémie : le diurétique diminue la kaliémie ce qui augmente la toxicité des digitaliques.
- Essayer d'évaluer avec le patient le retentissement du dernier repas sur la digestion.
- Surveiller attentivement la fréquence cardiaque, la TA, la diurèse et d'une manière générale l'état cardiaque.

Commentaire : les digitaliques, surtout chez les gens âgés et en cas de déficit rénal peuvent s'accumuler à bas bruit et atteindre facilement des seuils toxiques. Toute association chez un cardiaque doit donc être vérifiée car la tolérance est très variable d'un patient à l'autre.

Mini cas concret 2

Que faites-vous ?

- Vous téléphonez au médecin pour lui faire part de vos remarques.
- Vous lui demandez s'il maintient sa décision.
- Si oui vous vérifiez qu'il a bien signé la prescription sur le cahier.
- Vous consignez votre remarque et l'appel fait au médecin.

Commentaire : le pharmacien peut également être consulté en cas de nécessité.

Mini cas concret 3

Quelle est la conduite à tenir ?

- **Ne pas faire l'injection** car la dose paraît excessive (les besoins moyens sont de 0,7 U/kg et par jour et en trois injections elles dépassent rarement 30 U) et en tout cas une prescription peu lisible demande toujours une vérification.
- **Vérifier sur le cahier de prescription** signé par le médecin.
- Appeler immédiatement le médecin pour lui signaler la prescription et lui demander sa nouvelle prescription.
- Surveillez le patient en attendant d'administrer la nouvelle dose d'insuline qui doit être rapidement faite.

Commentaire : exiger toujours que les prescriptions soient écrites de façon claire et facilement lisible sur des documents permanents et parfaitement identifiés.

Mini cas concret 4

Quelle est la conduite à tenir ?

- Vérifier que les effets secondaires du produit sont bien ceux dont se plaint la patiente.
- Informer celle-ci des effets désagréables connus du produit (en consultant un dictionnaire des médicaments). L'érythromycine ne provoque pas de constipation mais, par exemple, des effets auditifs et des allergies cutanées.
- Dire aussi à la patiente qu'elle a parfaitement le droit de **refuser ses médicaments** mais que son infection risque de **récidiver**.
- Informer le médecin pour avoir des instructions complémentaires (y compris pour la constipation).
- Noter l'événement dans le cahier de transmissions.
- Surveiller attentivement la patiente.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

hypercinésie ou hyperkinésie. — 1. Mouvements excessifs. 2. Mouvements involontaires dans certaines affections du système nerveux central.

hypersomnie. — Besoin exagéré de sommeil.

hyperthyroïdie. — Ensemble de symptômes dus à l'accroissement anormal des sécrétions de la glande thyroïde.

hypertrophie. — Développement exagéré des éléments anatomiques d'une partie d'un organe ou d'un organe entier sans altération de sa structure; l'organe est alors augmenté en volume et en poids.

hypomagnésie. — Diminution du taux du magnésium plasmatique.

hypotension. — Pression artérielle inférieure à la normale.

hypotension orthostatique. — Diminution de la pression artérielle, associée ou non à des vertiges et une lipothymie, au passage en position debout après une période de décubitus.

hypothalamus. — Partie du diencephale qui forme le plancher et une partie de la paroi latérale du troisième ventricule.

idiosyncrasie. — Susceptibilité particulière, en général innée, que présente un individu envers certains facteurs physiques ou chimiques, et qui se manifeste par une réaction rappelant l'allergie ou l'anaphylaxie.

iléus. — Occlusion intestinale accompagnée d'une douleur violente.

immunité. — État de résistance d'un organisme à l'égard d'un facteur pathogène soit de façon congénitale soit après un contact et lié à l'existence d'une réaction immunitaire dirigée contre ce facteur.

immunité cellulaire. — Immunité dans laquelle les facteurs actifs sont les lymphocytes T sensibilisés et agissant par libération de lymphokines ou par cytotoxicité. C'est le cas dans les rejets de greffe.

immunité humorale. — Immunité due à la présence d'anticorps sécrétés par les lymphocytes B dans le sérum sanguin.

immunothérapie. — Méthode de traitement consistant à modifier les réactions immunitaires de l'organisme soit en les renforçant contre un antigène donné ou d'une manière plus générale et non spécifique, soit en les corrigeant quand elles sont pathologiques, soit en les supprimant par exemple pour empêcher un rejet de greffe.

incompatibilité pharmacologique. — Opposition entre deux ou plusieurs médicaments du fait de leurs effets contraires ou de leur composition chimique qui, lors d'une association, détermine une inactivation ou la production de toxiques.

inducteur. — Substance ayant la propriété d'induire un processus biologique ou une réaction chimique.

inhibiteur. — Substance ralentissant ou interrompant une réaction chimique.

inotrope. — Qui se rapporte à la force ou à l'énergie de contraction des fibres musculaires; se dit des nerfs cardiaques, qui ont une influence positive ou négative sur la musculature cardiaque.

interaction. — Relation existant entre deux éléments d'un système et qui fait que l'activité de l'un est déterminée par l'activité de l'autre.

interféron. — Glycoprotéine de faible poids moléculaire produite par des cellules animales en réponse à certains inducteurs tels que virus, molécules d'ARN, polynucléotides synthétiques et certaines espèces bactériennes. L'interféron est spécifique de l'espèce animale infectée et non du virus infectant. Il joue un rôle important dans les mécanismes de défense non spécifiques antiviraux et peut en outre modifier les réactions immunologiques. Il existe plusieurs variétés d'interféron (alpha, bêta et gamma), qui sont reconnues comme étant des cytokines. Du fait de son activité de stimulation des cellules tueuses naturelles, l'interféron α est utilisé dans le traitement de l'hépatite virale chronique.

interleukine. — Substance sécrétée par certains lymphocytes et les macrophages; l'interleukine stimule à son tour d'autres cellules immunocompétentes.

intrathécal. — Situé à l'intérieur d'une enveloppe; désigne surtout l'espace sous-arachnoïdien.

intrinsèque. — Propre à un tissu ou à un organe.

Langerhans (îlots de). — Corpuscules globuleux qui existent en grand nombre dans le parenchyme du pancréas. Ils sont constitués de cordons cellulaires massifs entroulés et anastomosés. Ils sont de nature endocrine et sont composés principalement de cellules alpha (qui sécrètent le glucagon), bêta (qui sécrètent l'insuline) et delta (qui sécrètent la somatostatine).

laxatifs (maladie des). — Affection en rapport avec la prise abusive et chronique de laxatifs: diarrhée, œdèmes, asthénie et hypokaliémie sévère.

ligand. — Molécule liée à un récepteur.

limbique (système). — Ensemble constitué par l'hippocampe et le corps calleux.

lithiase urinaire. — Présence de calculs dans les voies urinaires.

Lyell (syndrome de). — Dermite aiguë avec décollement important de l'épiderme entraînant l'aspect d'un brûlé associé à des troubles systémiques graves: surinfections, désordres hydroélectrolytiques. L'étiologie est le plus souvent une allergie médicamenteuse, AINS en particulier, et le pronostic souvent fatal.

médicament générique. — Copie d'un médicament original, qui n'est plus protégé par un brevet.

ménopause. — Arrêt naturel des règles et période de la vie, entre 45 et 55 ans, à laquelle cet arrêt survient; âge critique, climatère.

migraine. — Céphalée primitive vasculaire due à un trouble périodique de la vasomotricité des branches de l'artère carotide externe, d'étiologie mal connue, caractérisée sur le plan clinique par des douleurs paroxystiques, localisées à une moitié de la tête (hémicrânie), des vomissements et parfois accompagnée ou précédée de signes neurologiques. Elle débute dans l'enfance, l'adolescence ou parfois à l'âge adulte et possède un caractère familial.

mitose. — Mode de division indirecte des cellules, qui consiste pour toutes les cellules du soma en la séparation ordonnée des chromosomes, préalablement dupliqués, pour former deux noyaux fils. Elle comprend quatre phases : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

mutation. — En génétique, modification brusque, survenant spontanément ou provoquée par divers agents, et affectant la structure ou le nombre des gènes ou des chromosomes d'un organisme vivant.

myasthénie. — Affection auto-immune de la jonction neuro-musculaire, marquée par l'existence anormale d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine indispensables au déclenchement de la contraction musculaire. Elle se caractérise cliniquement par une fatigabilité des muscles squelettiques lors de leur contraction répétée ou prolongée, avec récupération des capacités fonctionnelles après un repos suffisant.

mycose. — Terme générique désignant toute affection provoquée par un champignon parasite.

mydriatique. — Qui dilate la pupille.

myélotoxique. — Qui détruit la moelle osseuse.

natriurétique. — Qui concerne l'élimination rénale du sodium.

neuromédiateur. — Voir neurotransmetteur.

neurotransmetteur. — Substance impliquée directement dans l'action d'un neurone sur les cellules cibles. Présente dans les terminaisons nerveuses, elle est libérée par dépolarisation du neurone et est généralement détruite après son action. Les principaux neurotransmetteurs sont soit des peptides, soit des dérivés d'acides aminés. Certains neurotransmetteurs agissent comme excitateurs, d'autres comme inhibiteurs des transmissions synaptiques.

névralgie. — Terme générique désignant les affections dont le principal symptôme est une douleur intense, intermittente, sur le trajet d'un nerf, sans modification structurelle de celui-ci, et rencontrée dans un grand nombre d'états.

nocicepteur. — Récepteur nerveux sensible aux stimuli douloureux.

nomenclature. — Ensemble des termes propres à une discipline ou à une famille conceptuelle, présenté selon une liste systématique.

nystagmus. — Mouvements oculaires involontaires, plus ou moins rythmés, faits de secousses de directions opposées.

onychomycose. — Mycose des ongles due à des dermatophytes, à *Candida albicans* et, plus rarement, à d'autres champignons. Les ongles deviennent blancs, friables et mous.

ostéomalacie. — Maladie osseuse consistant en un défaut de minéralisation de la matrice osseuse par défaut de fixation phosphocalcique. Elle est caractérisée par un ramollissement progressif des os, associé à des douleurs osseuses. L'hypophosphocalcémie peut être due à une insuffisance en vitamine D par carence solaire ou alimentaire, à une déperdition phosphocalcique liée à des grossesses répétées, à un trouble de l'assimilation (diarrhée chronique) ou à une élimination excessive.

ostéomyélite. — Inflammation suppurative de l'os et de la moelle osseuse, due au staphylocoque.

ostéoporose. — Affection osseuse caractérisée par un amincissement et une raréfaction des travées osseuses avec une diminution de la trame protéique et un agrandissement des espaces médullaires, sans décalcification. Radiologiquement, l'os apparaît moins opaque. L'ostéoporose peut être localisée ou diffuse. Elle s'observe dans différentes circonstances : inactivité, sénilité, troubles endocriniens, traumatismes.

Paget (maladie osseuse de). — Ostéite déformante d'origine inconnue, peut-être virale. Elle se caractérise par l'hypertrophie et la déformation de certaines pièces osseuses (pariétaux, tibias, fémurs, bassin) alors que d'autres sont indemnes. Biologiquement : augmentation des phosphatases alcalines et de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

Parkinson (maladie de). — Dégénérescence des noyaux gris centraux, entraînant un tremblement de repos, une hypertonie extrapyramidale et une akinésie, dont le traitement a été bouleversé par la L-Dopa, l'affection étant due à un déficit cérébral en dopamine.

pathogène (pouvoir). — Capacité d'un agent de provoquer une maladie.

péristaltique. — Qui se rapporte au péristaltisme.

péristaltisme. — Mouvement caractéristique de certains organes tubulaires pourvus de fibres musculaires longitudinales et circulaires, notamment l'intestin, qui propulse le contenu de ces organes.

pharmacocinétique. — Étude du devenir des médicaments dans l'organisme (résorption, distribution, métabolisme, élimination).

pharmacodépendance. — État psychique et physique d'un individu, consécutif à l'utilisation plus ou moins prolongée d'un médicament, caractérisé par le fait qu'il ne peut plus se passer de ce médicament.

pharmacodynamie. — Étude des mécanismes d'action des médicaments dans l'organisme.

phénotype. — Ensemble des caractères apparents d'un individu, dus essentiellement aux facteurs héréditaires (génotype) et dans une certaine mesure à l'influence exercée par le milieu extérieur.

phobie. — Peur maladive, obsédante et angoissante, de certains êtres, objets, actes ou situations.

phospholipase. — Toute enzyme catalysant l'hydrolyse des phospholipides.

photosensibilisation. — Sensibilisation d'une substance ou d'un organisme aux radiations lumineuses.

pompe. — Appareil servant à extraire ou à injecter des liquides ou des gaz.

pompe à protons. — Mécanisme de sécrétion des ions H^+ par la muqueuse gastrique.

pompe à sodium. — Mécanisme cellulaire assurant le transport des ions Na^+ à travers la membrane; en échange d'un ion K^+ qui pénètre à l'intérieur de la cellule.

porphyrie. — Nom d'ensemble d'un groupe d'affections héréditaires dues à une anomalie du métabolisme des porphyrines par déficit enzymatique spécifique, dont divers dérivés sont éliminés par l'urine et les selles. Leurs manifestations cliniques sont essentiellement cutanées. On distingue les porphyries hépatiques et les porphyries érythrocytaires.

posologie. — Quantité totale d'un médicament à administrer en une ou plusieurs fois lors du traitement d'une maladie.

préparation magistrale. — Tout médicament préparé par le pharmacien d'après une ordonnance prescrite par le médecin spécialement pour un cas donné.

prescription. — Conseil thérapeutique donné par un médecin. Quand il est écrit, il s'agit d'une ordonnance.

prostacycline. — Substance voisine des prostaglandines, synthétisée dans certaines cellules endothéliales. Elle possède une action vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire.

prostaglandine. — Nom d'ensemble d'une série de composés appartenant au groupe des acides gras à 20 atomes de carbone. Les prostaglandines sont divisées en 9 classes de PGA à PGI. Ce sont des facteurs biologiquement très actifs, présents dans pratiquement tous les types de cellules, à l'exception des érythrocytes. Leurs effets sont multiples; elles favorisent les contractions de l'accouchement, l'agrégation plaquettaire, et jouent un rôle dans l'inflammation et l'immunité... Les prostaglandines, la prostacycline et le thromboxane dérivent de l'acide arachidonique.

psychodysléptique. — Substance psychotrope agissant sur l'état de conscience, avec production d'hallucinations. Les psychodysléptiques sont parfois employés en psychiatrie pour révéler la personnalité du malade et préciser l'origine des troubles mentaux.

rachitisme. — Maladie de la période de croissance, presque toujours due à une carence en vitamine D, bien qu'elle puisse être en relation avec différentes altérations du métabolisme du calcium et du phosphore. Elle se caractérise cliniquement par des symptômes osseux (déformation crânienne, cranio-tabès, fontanelle élargie, chapelet costal, proéminence malléolaire), une hyperlaxité articulaire, une hypotonie musculaire, ainsi qu'une tendance aux pneumopathies et aux infections à répétition.

Raynaud (syndrome de). — Crises de pâleur suivies de cyanose et de rougeur des doigts. Le syndrome de Raynaud se différencie de la maladie de Raynaud par le fait qu'il est secondaire à diverses affections et au traitement par les bêta-bloquants. Le plus souvent asymétrique, il s'accompagne de troubles trophiques et parfois de gangrène.

récepteur. — Structure protéique située au niveau de la membrane cellulaire ou du noyau et possédant des sites pouvant accueillir des substances endogènes ou exogènes, qui déclenchent dans la cellule des réactions spécifiques.

réflexe. — Toute réponse involontaire et immédiate de structures vivantes résultant de la stimulation d'un récepteur sensible déterminé.

régulation. — Aptitude d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme à réagir à diverses excitations de façon à limiter les perturbations qui pourraient en résulter et à sauvegarder un état d'équilibre physiologique.

rejet. — Processus biologique observé dans les greffes, qui se traduit par l'élimination du greffon (tissu ou organe transplanté) par les tissus du receveur. Il s'agit d'un mécanisme immunologique, les antigènes tissulaires du greffon étant reconnus comme étrangers par les lymphocytes T du receveur qui, par cytotoxicité, détruisent le greffon.

rénine. — Enzyme libérée par l'appareil juxta-glomérulaire du rein et qui agit sur l'angiotensinogène pour former un décapeptide, l'angiotensine I, lequel est transformé en un octopeptide, l'angiotensine II, par l'enzyme de conversion.

réplication. — Processus selon lequel une molécule d'ADN donne naissance à une nouvelle molécule identique à la molécule parentale. C'est un processus fondamental dans la reproduction.

résistance. — Capacité, naturelle ou acquise, de certains micro-organismes ou de certains insectes de supporter sans dommage l'action des agents utilisés pour les combattre (antibiotiques ou insecticides).

Reye (syndrome de). — Encéphalopathie aiguë observée chez l'enfant au décours d'une infection virale ou après la prise d'aspirine, et caractérisée par une hépatopathie anictérique avec stéatose.

schizophrénie. — Terme conçu par Bleuler pour définir une psychose de caractère évolutif. On en distingue les

formes cliniques simples, paranoïde, catatonique et hétérophrénique. La maladie se caractérise par une dissociation psychique, une dépersonnalisation, des troubles du cours de la pensée, un autisme, des altérations psychomotrices, des troubles de l'affectivité, des troubles sensitivo-perceptifs et un délire paranoïde. Elle évolue par accès et conduit parfois à un état démentiel.

scorbut. — Affection due à une carence de l'organisme en vitamine C, d'origine alimentaire. Elle est caractérisée par une coloration jaunâtre de la peau, une tuméfaction des gencives pouvant aboutir à une perte des dents, des pétéchies et des ecchymoses sous-épidermiques qui peuvent s'ulcérer, des douleurs articulaires, des hémorragies multiples ou une anémie.

spectre. — Dans un sens large, résultat de l'étalement et de la décomposition de tout rayonnement électromagnétique ou corpusculaire en ses composantes, en fonction d'une grandeur caractéristique (longueur d'onde, fréquence, énergie cinétique).

stupéfiant. — Substance narcotique et analgésique qui détermine une accoutumance, des perturbations somatiques et psychiques et provoque un état d'euphorie.

substrat. — Substance sur laquelle agit une enzyme.

tachycardie. — Augmentation de la fréquence cardiaque à plus de 100 battements par minute.

téatogène. — Qui provoque des monstruosité ou des malformations.

thalamus. — Chacun des deux volumineux noyaux de substance grise situés de part et d'autre du troisième ventricule. Ils constituent l'un des principaux relais des voies sensitives (notamment des voies optiques) allant vers le cortex cérébral. Il existe trois grands types de noyaux à l'intérieur du thalamus : a) les noyaux de transmission, qui reçoivent les voies sensitives ou sensorielles et envoient des fibres aux aires corticales correspondantes ; b) les noyaux d'association qui forment une partie des systèmes intrinsèques du cerveau antérieur ; c) les noyaux thalamiques non spécifiques ou système thalamique d'action diffuse relié au système réticulaire activateur ascendant du mésencéphale.

tolérance. — Faculté d'un organisme de supporter un médicament ou un toxique.

tonus musculaire. — État de tension, légère mais permanente, des muscles au repos, disparaissant en cas de dénervation musculaire.

torsade de pointes. — Forme de fibrillation ventriculaire caractérisée sur le tracé électrocardiographique par des complexes QRS dont l'axe change progressivement,

de sorte que, dans certaines dérivations, le complexe ventriculaire semble s'enrouler autour de la ligne isoelectrique. Elle se traduit cliniquement par des syncopes brutales à répétition, aux conséquences parfois sévères.

toxicité. — Propriété d'une substance qui peut empoisonner un organisme vivant. Effets provoqués par un médicament lorsqu'il est absorbé à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.

toxicologie. — Étude scientifique des poisons et des toxiques, en particulier de leur action, de leur mise en évidence dans l'organisme et du traitement des états morbides qu'ils provoquent.

toxicomanie. — Intoxication périodique ou chronique engendrée par la consommation répétée d'une drogue. Elle s'accompagne d'un désir invincible ou d'un besoin de continuer à consommer cette drogue et de se la procurer par tous les moyens, avec tendance à augmenter les doses et dépendance psychique et souvent aussi physique à l'égard des effets de la drogue.

transcriptase reverse. — ADN polymérase ARN-dépendante. Enzyme que possèdent certains virus (famille des *Retroviridae*) et qui dirige la transcription d'ADN à partir d'une matrice d'ARN. Enzyme permettant au virus du Sida et à certains virus cancérogènes de s'intégrer dans le génome de la cellule parasitée. En génétique bactérienne, elle est utilisée pour obtenir de l'ADN (en partant de l'ARN du polypeptide choisi) pour des techniques de clonage.

transcription. — Synthèse d'ARN messager (ou d'ARN de transfert ou d'ARN ribosomique), à partir de la matrice de l'ADN complémentaire.

urico-élimination. — Qui entraîne l'élimination de l'acide urique par le rein. (S'emploie aussi comme substantif.)

uvéite. — Inflammation de l'uvée. L'uvéite antérieure est l'inflammation de l'iris et du corps ciliaire (iridocyclite). L'uvéite postérieure est l'inflammation de la choroïde (choroïdite).

vagal. — 1. Qui se rapporte au nerf vague ou pneumogastrique. 2. Qui est dû à l'activité de ce nerf.

voie. — Nom d'ensemble des structures tubulaires qui livrent passage à diverses matières organiques (voies biliaires, voies urinaires), à l'air (voies respiratoires), et des structures qui conduisent un type déterminé d'influx nerveux (voies optiques, voies olfactives, etc.).

xérodermie. — Affection cutanée caractérisée par une sécheresse excessive de la peau avec desquamation fine, poudreuse.

Hidden page

Index

A

- abacavir 80
- Abbotine 69
- absorption 15
- acarbose 226
- accidents
 - ischémiques 253
 - thrombotiques constitués 251
- acébutolol 132
- acénocoumarol 249
- acétylcholine 127, 135
- acétyleurs
 - lents 71
 - rapides 71
- aciclovir 81
- acide
 - clavulanique 67
 - fusidique 60
 - nicotinique 237
 - valproïque 160
 - valproïque Dépakine 145
- acné 190
- activateurs des canaux potassiques 103
- activité intrinsèque 14
- Actrapid 223, 240
- Acritel 111
- Acupon 171
- Adalate 113
- Adanor 115
- adénosine 143
- adrafinil 130
- adrénaline 128
- Adriblastine 206
- Adol 171
- aérosol-doseur 36
- affinité 14
- AFSSAPS 9
- agents
 - alkylants 206
 - intercalants 206
 - scindants 206
- agonistes 14
 - alpha-2 135
 - cholinergiques 136
 - de la LH-RH 207
- agranulocytose 158
- AINS 174
- alcaloïdes de la pervenche 207
- alcool 150, 177
- aldomet 139
- aldostérone 94
- alfentanil 184
- alfunorine 132
- Alimémine 167
- allergie
 - aux pénicillines 59
 - cutanée 177
- Allochromine 194
- allopurinol 196
- alopécie 145, 209
- Alprazolam 162
- Alpress LP 141
- amantadine 149
- Amarel 225, 241
- Ambisome 87-88
- aménorrhées 156, 209
- amikacine 65-66
- Amiklin 65-66
- amiloride 97
- amines sympathomimétiques 93
- aminoacides 56
- amiodarone 109
- amitriptyline 153
- amlodipine 113
- Amlor 113
- amoxicilline 67
- amphétaminiques 134
- amphotéricine 86-88
- amphotéricine B liposomale 87-88
- anabolisants androgéniques 232
- Anafraol 153-154, 163-164
- analogues
 - des bases puriques 206
 - des bases pyrimidiques 206
- Anandron 207, 232
- Anconil 86, 88
- Androcur 207
- Androtardyl 232
- anesthésiques
 - généraux 183
 - inhalés 183
 - injectables 184
 - injectés 183
 - locaux de surface 184
- Anexate 151, 184
- angiotensine II 94
- angor de Prinzmetal 100
- anistréplase 251
- anomalies dentaires 59
- antagonistes
 - alpha-1 131
 - alpha-2 132
 - calciques 101
 - de la DHT 232
 - des récepteurs
 - - 5-HT3 208
 - - de l'angiotensine 106
 - dopaminergiques périphériques 260
- antalgiques
 - centraux 169
 - classification 169
 - opiacés 177
 - périphériques 171
- Antalvic 171
- anthraquinone 261
- antiacides 260
- antiagrégants plaquettaires 253
- antialdostérone 97
- antiandrogènes 207, 232
- antiangineux 99
- antiarythmiques 108
 - de classe I 108
 - de classe IA 108
 - de classe IB 108
 - de classe IC 108
 - de classe II 109
 - de classe III 109
 - de classe IV 109
- antibiotiques 55
- anticancéreux 205
- anticholinergiques 120
- anticholinergiques centraux 150
- anticagulant 39-40, 59, 144, 173, 247-249, 254, 256
- antidépresseurs 152
- antiémétiques 260
- antiépileptiques 143
- antifolates 205
- antihistaminiques
 - H1 121, 263
 - sédatifs 151
- antihypertenseurs 103
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 171, 187, 202, 253

antileucotriènes 121
 antimétabolites 205
 antimigraigneux 159, 168
 antioestrogènes 207
 antipaludéens 194
 Antiparkinsoniens 147
 antiprotéines 207
 antirétroviraux 77, 82, 83
 antisécrétoires 257
 antisérotoninergiques 5HT3 260
 antithyroïdiens de synthèse 231
 antitussifs 121
 antivitaminas K (AVK) 249, 256
Aparoxal 144
Apegmone 249, 256
 aplasie médullaire 63
 apomorphine 149
Aracyne 206
Aricept 142
 armoire de service 25
Artane 136
 arthrose 195
Artotec 259
 arylcarboxyliques 187
 ascite 192
Asmahec clickhaler 125
 aspartate 143
Aspégic 171, 253
 aspirine 171, 174, 253
 asthénie fonctionnelle 235
 asthme 119
 aténolol 132
Athymil 153
Atorvastatine 244
 atrophie corticale 209
 atropine 136
 audiogramme 68
Augmentin 67
 automédication 129
 Autorisation
 – de mise sur le marché 9
 – temporaire d'utilisation (ATU) 9
Avocardyl 138
Azathioprine 215
 azithromycine 69
 AZT 77

B

bacille de Koch 71
Bactrim 70
 bague tuberculinaire 41
 bambutérol 123
 Baséne 231

base xanthique 120
Baypress 113
Becloject 125
Bécotide 120, 125
Béfigal 237
Bémédrex Easyhaler 125
 bétazépril 111
 benzodiazépines 143, 150, 162, 183
 benzylpénicilline 67
 benzylthio-uracile 231
 bépripil 113
Berotec 123
 bêta-2-mimétiques 123
 Bêta-bloquants 100
 bêta-lactamines 58
 bétafibrate 237
 biberon 32
Bigonist 219
 biguanides 226, 243
 bio-disponibilité 15, 78
 bio-équivalence 4
 biotechnologies 6
 biotransformation 17-18
 biphosphonates 197
 bisoprolol 116
Bléomycine 206
Bricanyl LP 123
Bristopen 67
Bromazépam 162
 bromazépam 151
 bromocriptine 149, 220
 bronchodilatateurs bêta-2-
 mimétiques 119
Bronchodual 124
Brufen 187, 202
Buprénorphine 176
 buprénorphine 171
Buscopan 261
 busérelène 219
Buspar 151
 buspirone 151

C

Cacit 197
 calcémie 93
Calciparine 247, 254
 calcitonine 199
 calcium 197
Calperos 197
Calyn 199
 cancer de la prostate 232
 candidoses buccales 120
 capsulites rétractiles 144

Captéa 111
 captopril 95, 111
 carbamates 151
 carbamazépine 144, 154, 220
Carbidopa 148
 carbimazole 231
 carbonate de lithium 155
 carbutamide 225
Cardensiel 116
 carvedilol 116, 133
Catapressan 130
 catapressan 139
 cathéter 44, 45
 cathétérisme endoveineux 42
 cauchemars 184
Cebuif 253
 ceftriaxone 68
Celebrex 188
 célécoxib 188
Cellcept 215
 chambre implantable 46
Chibro-Proscar 232
 chimiothérapie 211
 chlorhydrate de
 – morphine 176
 – tramadol 171
 chloroquine 194
 chlorpromazine 157, 167
 cholinestérase 135
 chondroïtine sulfate 195
Cibacalcine 199
Cibacène 111
Ciblor 67
 ciclosporine A 194, 215
 cidofovir 81
 cimétidine 258
 cirrhose 192
 cisplatine 210
Cisplaryl 210
 citalopram 153, 165
 CIVD 248
Clamoxyl 67
Clamamid 69
 clarithromycine 69
Clarityne 264
 classifications des antalgiques 169
Clobazam 162
 clobéate 220
 clomipramine 153, 163-164
 clonazépam 143
 clonidine 130, 135, 139, 172
 clopidogrel 253
 clonazépate 151, 162

clozapine 158
 coagulation 245
 cocaïne 135
 colestyramine 236
 collyres 35
 Comb 240
 comités consultatifs de protection des
 personnes dans la recherche
 médicale 12
 commande de médicament 25
 complexation 237
 conjonctivite 263
 consentement « libre, éclairé et
 exprès » 11, 12
 contraception orale 79, 147
 Cordipatch 114
 Cordipatche 114
 Co-Renitec 111
 Cortancyl 194, 203
 corticotrophine (ACTH) 219
 cortisone 194
 Corvasal 115
 cotrimoxazole 70
 Cosmadine 249, 256
 courbe dose-effet 15
 Coveryl 111
 cox-2 188
 crèmes 38
 critère
 – d'efficacité 8
 – intermédiaire 8
 Crisivan 80, 82
 cromoglycate de sodium 120
 cromones 120
 curarisants 183
 curiethérapie 211
 Cymémazine 167
 Cyclane 233
 cyclines 59
 Cymétan 81
 Cynomel 231
 cyprotérone 207, 232
 cytarabine ou ARA-C 206
 Cytarbel 206
 Cytotec 259

D

D faible 241
 daltéparine 248
 – sodique 255
 dantrolène 159
 Daonil 225, 241-242
 Débridat 261

Décapepeyl 219
 définition juridique du médicament 3
 dénomination
 – commune internationale (DCI) 4
 – d'un médicament 4
 Densical 197
 Dépakine 160
 dépendance 150, 172
 – physique 21
 – psychique 21
 Déprényl 149
 dépression respiratoire 172, 177, 184
 dérivés
 – de l'ergot de seigle 159
 – imidazolés 86
 – nitrés 99
 Deronat 153, 165
 Desipramine 163
 desmopressine 220
 Détiensil 116
 détention des médicaments 27
 Dexambutol 74
 diabète 220
 diabétogène 190
 Diabinese 225
 diacéline 195
 Diafasor 114
 Diamicon 225, 241
 Diantalvic 174
 diarrhées 259
 diazépam 151, 162
 Diclofenac 202
 didanosine 78, 82
 Dichonol 197
 Diervo-Spray 159, 168
 digitaliques 92
 digoxine 110
 – native 110
 Di-Hydan 145
 dihydralazine 108
 diltiazem 102, 109, 113
 Discotrine 114
 disopyramide 108
 dispensation 25-26
 – centralisée 26
 – nominative 25
 distribution 16, 51
 – globale 25
 diurétiques 95
 – de l'anse 97
 – distaux 97
 – osmotiques 97
 divaproate 154

docétaxel 207
 Dolipol 225
 Doliprane 171
 dompéridone 260
 donépézil 136, 142
 dopamine 128
 dose
 – maximale tolérée 7
 – minimale active 7
 dotation 25
 douleur angineuse 99
 doxorubicine 206
 D-pénicillamine 194
 droit de substitution 5
 Droleptan 158
 dropéridol 158
 Dufalac 261
 durée
 – de prescription 23
 – de validité de l'ordonnance 23
 Durogésic 172, 176
 dyskinesies tardives 158
 dysménorrhées 99
 dysthyroïdies 231

E

efavirenz 82
 Efferalgan 171
 effet
 – antiagrégant plaquettaire 173
 – anticonvulsivant 150
 – anxiolytique 150
 – bathmotrope positif 130
 – chronotrope positif 130
 – dromotrope positif 130
 – euphorisant 171
 – hypnotique 150
 – inotrope positif 130
 – myorelaxant 150
 effets
 – antiandrogéniques 258
 – antispasmodiques 260
 – atropiniques 263
 – secondaires 52
 – thérapeutiques 7
 Effexor 153, 166
 Egéry 69
 éjaculation précoce 154
 Élavil 153
 Elisor 236, 244
 embolie
 – pulmonaire 250
 – systémique 250

Emka 184
 Emtricitabine 78
 Emtriva 78
 énalapril 95, 111
 Enantone 207
 endocardite infectieuse 249
 endométriose 233
 Endopancrine Protamine NPH 223
 enflurane 183
 enoxaparine 248
 énurésie 154
 enzyme de conversion 94
 Épéridil 114
 épipodophyllotoxines 207
 Épiriv 78, 82
 Eprex 208
 Équinil 151
 éradication de l'*Helicobacter pylori* 258
 ergotamine 129, 168
 Éry 69
 Érythrocine 69
 érythromycine 69
 érythropoétine 232
 – recombinante 208
 Estraderm TTS 233
 estradiol 233
 Estrofen 153, 233
 éthambutol 72, 74
 éthinyl-estradiol 233
 éthylique 151
 étiquetage
 – des médicaments 27
 – des spécialités 23
 Eugluon 225, 241
 Eulexine 232
 Eupantol 257
 Eupressyl 141
 Eusaprim 70
 excréation 17
 Exelom 142
 expectorants 121
 extravasation 210
 Ezétimibe 238

F

facteurs
 – de la coagulation 246
 – de variation de la biotransformation 18
 famotidine 258
 Farlutal 207
 Feldène 187, 202

félodipine 113
 fénofibrate 237
 fénoférol 123
 fentanyl 172, 176
 fermeture prématurée du canal artériel 174
 Fibrates 237
 fibres 261
 fibrinolyse 245
 fibrose pulmonaire 209
 fiches de prescription 53
 fièvre 211
 filtration 95
 – glomérulaire 17
 finastéride 232
 fixation aux protéines plasmatiques 16
 flacons de perfusion 45
 flécatinide 108
 Fléxonide 125
 Flodil 113
 Floxyfral 153
 flucytosine 86, 88
 fluidifiants
 – bronchiques 121
 fluindione 249, 255
 flumazénil 151, 184
 Flunitrazepam 161
 fluoro-uracile 206
 fluoxétine 153, 165
 fluoxymestérone 232
 Fluphénazine 167
 flurbiprofène 253
 flutamide 232
 fluvoxamine 153
 fonte musculaire 190, 231
 Fonadil 123
 formotérol 123
 formulaire national 5
 Fortal 171
 Fosamax 197
 Foscavir 81
 fosfomycine 59
 Fragmine 248, 255
 Fraxiparine 254
 frissons 211
 fuite potassique 190
 Fidcine 86
 Fungizone 86-88
 Furoadamine 63
 furosémide 97, 112
 Fuzéon 80

G

GABA 143
 Gabiril 146
 galantamine 142
 ganciclovir 81
 Gardéna 144
 Gelusil 260
 Genotomon 220
 Gentalline 65
 gentamycine 65
 gingivites hypertrophiques 145
 glibenclamide 225, 241-242
 Glibénèse 241
 glibornuride 241
 glibornurine 225
 glicazide 225, 241
 glimépiride 225, 241
 glipizide 225, 241
 Gliscidol 225
 Gliscinan 226
 glucocorticoïdes 119, 189
 Glucophage 226, 243
 Glucor 226
 glutamate 143
 Glutal 225, 241
 glycopeptides 60
 gonadoreline (LH-RH) 219
 gonadostimulines (FSH et LH) 219
 gonadotropines chorioniques 219
 Gopten 111
 goséréline 207
 goutte 195
 – auriculaires 35
 granisétron 260
 Griséfudine 89
 griséofulvine 86, 89
 gynécomastie 99
 Gynergène caféiné 159, 168

H

Halcion 161
 Haldol 157, 167
 hallucinations 184
 halopéridol 157, 167
 Haloesin 232
 halothane 183
 Havane 161
Helicobacter pylori 258
 Hémi-D 241
 hémorragies cérébrales 251
 hémostase 245-246
 héparine 247, 254

- calcique 247
- Chazy 254
- de bas poids moléculaire (HBPM) 248
- non fractionnée 247
- sodique Leo 247
- hernie 226
- Hiconcil 67
- hirsutismes 232
- Hivid 78, 82
- hormones
 - anté-hypophysaires 219
 - antidiurétiques (ADH) 220
 - de croissance 219
 - hypothalamiques 219
 - post-hypophysaires 220
 - thyroïdiennes 231
- hormonothérapie 207
- huile de poisson 237
- Humalog 223, 240
- Humégon 219
- Humoryl 153
- hydrochlorothiazide 97
- hydrocortancyl 194
- hydrocortisone 194
- hydroxychloroquine 194
- hydroxyzine 151
- hyperglycémiant 190
- hypérium 140
- hyperprolactinémies 156
- hypertension
 - artérielle 97
 - artérielle pulmonaire 174
- hypertrophie bénigne de la prostate 132
- hyperuricémie 195
- hypnotiques-anxiolytiques 150, 161
- Hypnovel 184
- hypocaldostéronisme 94
- hypoglycémiant oraux 225
- hypokaliémie 96, 263
- hypolipémiants 235
- hyponatrémies 153
- hypoprothrombinémies 251
- hypotension orthostatique 156
- hypo-uricémiants 196

I

- ibuprofène 171-172, 202
- Icarz 113
- Ikaron 168
- Ikorol 115
- IMAO 154

- imidazolés non antifongiques 60
- Imigrane 160, 168
- Imject 168
- imipramine 153, 163
- immobilisations 197
- immunosuppression 190, 208
- Imodium 261
- Imovane 161
- Importal 261
- impuissance 99
- Imarel 215
- indinavir 80, 82
- indoramine 132, 168
- inducteur enzymatique 86
- inhibiteurs
 - anhydrase carbonique 97
 - calciques 113
 - de l'hémostasie 246
 - de l'HMG-CoA réductase 236
 - de l'interleukine 1 195
 - de la monoamine oxydase 153
 - de la motricité-antispasmodiques 260
 - de la pompe à protons 257
 - de protéases 79
 - de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline 153
 - de synthèse de l'acide urique 196
 - des alphasglucosidase 226
 - des phosphodiesterases 94
 - enzymatiques 62, 87
 - spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) 153
- inhibition enzymatique 78
- Inipomp 257
- injection
 - intramusculaire 42
 - intraveineuse 41, 43
- Innohep 254
- inotropes positifs 91, 92
- instillation oculaire 36
- insuffisance
 - cardiaque 91
 - cardiaque chronique 97
 - fonctionnelle aiguë 187
 - hépatocellulaire 173
 - surrénalienne 190
- Insulatard 240
- Insulatard NPH 240
- insuline 222, 240
 - sites d'injection 40
- Insuman
 - basal 240

- rapide 240
- interleukine 1 190
- intradermoréaction à la tuberculine 41
- intraveineuse directe (IVD) 41
- investigateur 11
- Invirase 80
- Invirase/Fomovase 82
- isoflurane 183
- isoniazide 71, 73
- Isopline 113
- isradipine 113
- Ixel 153, 166

J

- Josacine 69
- josamycine 69
- Josir 140

K

- kaliémie 93, 193
- Kardégic 253
- Kéal 259
- kétamine 184
- kétoconazole 89
- kétoproène 171, 202
- Korec 111
- Krédex 116, 133
- Kyeril 208, 260

L

- labétalol 133
- Lamictal 146
- Lamisil 87, 89
- lamivudine 78, 82
- Langoran 115
- lanréotide 219
- lansoprazole 257
- Lantas 240
- Langor 257
- Largactil 157, 167
- Lasilix 112
- lavement 33
- loxatils 261
- osmotiques 261
- Léponex 158
- leucémies secondaires 209
- leuco-encéphalite 209
- leuproréline 207, 219
- lévomépromazine 157, 167
- lévonorgestrel 233
- lévothyroxine (L-T4) 231

Lexomil 162
liaison spécifique d'un médicament à un récepteur 13
lidocaïne 108, 184
lincosamides 61
liothyronine (T3) 231
Lipanthyl 237
Lipavlon 220
lisinopril 111
liste I 21
liste II 21
lithémie 155
Lodalès 236, 244
loi Huriet 10
Lomudal 120
lopéramide 261
Loprazolam 161
Lopressor 117
Lopril 111
lorazépam 151, 162
Lormétazépam 161
Lovenox 248, 254
Loxen 112, 113
Lucrin 219
Lutényl 233
Lutéran 233

M

Maalox 260
macrolides 61, 69
Majepul 167
mastopathies bénignes 233
Maxair 123
Mediatensyl 141
Médiatensyl 131
médicaments
– à prescription initiale hospitalière 9
– anticoagulants 247
– d'exception 21
– de l'appareil respiratoire 119
– des ulcères 257
– du Sida et antirétroviraux 77
– génériques 4
– officinaux 5
– parasympholytiques directs 136
– parasympholytiques indirects 136
– réservés à l'usage hospitalier 9
– soumis à prescription restreinte 22
– soumis à prescription restreinte et d'exception 22
– sympatholytiques alpha 131
– sympatholytiques indirects 135
– sympathomimétiques alpha 129

– sympathomimétiques bêta 130
– sympathomimétiques indirects 134
Médrol 194
médroxyprogesterone 207
Melleril 157, 167
ménotropine 219
mentions obligatoires 3
méprobamate 151
mercaptopurine 206
Mestron 136
metformine 226, 243
méthotrexate 194, 205
méthylidopa 139
méthylergométrine 130
méthylphényldate 134
méthylprednisolone 194
métopimazide 260
métoclopramide 260
mexilétine 108
Micakalc 199
miansérine 153
Microval 233
midazolam 184
Miflasone 125
miglitol 226
Miglacan 241
Miguell 168
Millygon 233
minalcipran 153, 166
Minidab 225
Minipress 131, 141
Minirin 220
Minisintrom 249, 256
misoprostol 259
Mixard 240
modificateurs de la motricité digestive 260
Moditen 167
Modustatine 219
monamine-oxydase B 149
Momicor LP 115
Monotard 240
Monuril 59
Motral 257, 262
morphine 169
Morphine Cooper 176
Moscontin 176-177
Motilium 260
moxonidine 130, 140
mucilages 261
mucite 208
Myambutol 74
Mycophénolate mofétil 215

Mycostatine 86
myorelaxation 183

N

N-acétylcystéine 173
Nalbuphine 176
Nalone 172
Nalorex 172
naloxone 172
naltrexone 172
nandrolone 232
Naramig 168
Naratriptan 168
Navohan 208
Naxy 69
nébulisation 36
néfopam 171
nelfinavir 80, 82
Néo-Mercazole 231
Néoral 215
néostigmine 136
néphron 96
néphropathie interstitielle 174
nétilmicine 65
Néromicine 65
Neuleptil 167
neuroleptiques 156
– classiques 167
neuropathie périphérique 71
nevirapine 82
Nexair 125
nicardipine 112-113
nicorandil 103
Nidrel 113
nifédipine 102, 113
Nilevor 232
nilutamide 207, 232
nitrendipine 113
Nitridem TTS 114
nitrofurantoïne 63
Nivaquine 194
nizatidine 258
Niquad 258
Nizoral 89
NO 99
Nocetone 168
Noctamide 161
nom d'une spécialité 4
noradrénaline 127-128
noréthandrolone 232
noréthistérone 233
Normacol 261
Norset 153

Norvir 79, 82
 Novaldex 207
 Novorapid 240
 Nozinan 157, 167
 Nubain 176
 Nurofen 171
 nystagmus 145
 nystatine 86

O

ocytocine 220
 Odrak 111
 Œstrogel 233
 œstrogènes 233
 Ogust 257
 olanzapine 156
 oligo-azoospermies 209
 oméprazole 257, 262
 Omix 140
 ondansétron 260
 onychodysplasie 209
 opiacés 169, 177
 opioïdes
 – faibles 171
 Oracilline 67
 Orap 157
 Orgasuline rapide 240
 Osipen 67
 ostéomalacie 199
 ostéoporose 190, 196
 ovules 34
 oxacilline 67
 Oxéol 123
 oxétorone 168
 oxybutynine 137
 oxytocine 220
 Oxydia 225, 241

P

paclitaxel 207
 pancréatites 78
 pansement occlusif 38
 pantoprazole 257
 paracétamol 171, 173
 parasympholytiques directs 136
 parasymphomimétiques 260
 Parkirane 136
 Parlodel 149, 220
 paroxétine 153, 165
 pénétration tissulaire 16
 pénicilline 67
 Pénicilline G Diamant 67

pénicilline V 67
 pentazocine 171
 Pepdine 258
 perfusion
 – continue 42
 – flacons 45
 – intermittente 45
 – intraveineuse 41
 pergolide 149
 périndopril 111
 perte pondérale 153
 Pertofran 163
 pharmacodépendance 21
 – physique et psychique 144
 pharmacodynamie 13
 Pharmacopée 5
 pharmacovigilance 8
 phase
 – I 7
 – II 7
 – III 8
 – IV 8
 Phénergan 264
 phénicolés 63
 phénindione 249
 phénobarbital 144
 phénytoïne 145
 phlébite 255
 phloroglucinol 261
 phobies sociales 154
 Phosphagel 260
 photosensibilisation 59, 64
 physiotens 140
 phytothérapie 6
 pimozide 157
 Pindione 249, 256
 pindolol 132
 Piportal 167
 Pipotiazine 167
 pirbutérol 123
 piribédil 149
 Prilène 75
 Piroxicam 202
 PIVKA 249
 Pizocifène 168
 placebo 8
 Plaquenil 194
 Plavix 253
 Polaramine 264
 polydypsie 155
 polypeptides 63
 polyurie 155
 pommades 37

pompe implantable 46
 ponction épicrânienne 46
 pose
 – de cathéter 44
 – de cathéter périphérique 45
 pravastatine 236, 244
 prazosine 131, 141
 prednisolone 194
 prednisone 194, 203
 préparation magistrale 5
 prescription 26
 Prévican 249, 255-256
 prilocaïne 184
 Primolut-Nor 233
 Pimpéran 260
 prise de poids 155-156
 pristinamycine 69
 procaine 184
 Pro-Dafalgan 177
 Profénid 187, 202
 Profil 240
 progestatifs 233
 Progestogel 232
 Prograf 215
 Progamma 233
 prolactine 220
 Prodair Astohaler 125
 promoteur 10
 propacétamol 177
 propafénone 108
 Propéridazine 167
 Propiocrine 69
 propionate d'érythromycine 69
 propioniques 187
 Propofan 174
 propranolol 132, 138
 prostaglandines 259
 Prosigmine 136
 protecteurs de la muqueuse gastrique
 259
 protéine
 – C 246
 – S 246
 protiréline 219
 Prozac 153, 165
 psychotropes 21
 Pulmicort Turbuhaler 125
 Puriméthol 206
 Pursenide 261
 Pyostacine 69
 pyrazinamide 72, 75
 pyridostigmine 136

Q

qualité de vie 8
Questran 236
 quinapril 111
 quinidine 108
 quinolones 63
Qvar Autohaler 125

R

radiothérapie 211
 raloxifène 197
 ramipril 111
Raniplex 258
 ranitidine 258
Rapamycin 215
Rapifen 184
 raticides antivitaminaires K 251
 réabsorption tubulaire 17, 96
 réactions
 – de conjugaison 18
 – métaboliques 18
 récepteurs 13
 – adrénergiques 127, 128
 – alpha-2 présynaptiques 135
 – enzymes 14
 – membranaires 13
 – muscariniques 127, 135
 – nicotiniques 127, 135
 – nucléaires 13
 – opiacés 171
Recommon 208
 régime hyposodé 190
 régulateurs de l'humeur 154
 relais par les anticoagulants
 antivitamine K (AVK) 249
 relation dose-effet 7, 15
Réminal 142
Renitec 111
 renouvellement 23
 répertoire des procédures opératoires 12
 résines échangeuses d'ions 236
 résistance d'un germe 55
 retards de cicatrisation 190
 rétention hydrosodée 131, 190
 rétinol 235
Rétrovir 77, 82
 rhabdomyolyses 236
 rhinite allergique 263
Ridmaran 194
 rifabutine 72
Rifadine 74

rifampicine 71, 74
rilmenidine 130
rilménidine 140
Rimactan 74
Rimifon 73
Risordan 115
Risperdal 156
 rispéridone 156
 risque hémorragique 248-249
 ritonavir 79, 82
 rivastigmine 142
Rivotril 143
Rocéphine 68
 rofécoxib 188
Rohypnol 161
 rôle éducatif de l'infirmier(e) 52
Rovamycin 69
 roxithromycine 69
Rufol 70
Rulid 69

S

Sabril 145
Salazopyrine 194
 salbutamol 120, 122-123
 salmétérol 123
Sandimmun 194, 215
Sammigram 168
 saquinavir 80, 82
Scopoderm 260
 scopolamine 260
Sécalip 237
 sécrétion
 – tubulaire 17, 96
 sédation 156
Séglor 168
 sélégiline 149
Seloken 117
 sels
 – d'aluminium 260
 – d'or 194
 – de magnésium 260
 – de sodium 260
Sérénide 124
Serevent 119, 123
Séropram 153, 165
 sertraline 153, 165
Sévrédol 176
Sida 77
 simvastatine 236, 244
Simémet 148
Singulair 121
Sintrom 249, 256
Sinolimus 215
 sites d'injection de l'insuline 40
Skenan 176
Solupred 194
 somathormone 219
Somatostatine UCB 219
 somatotropine 219
Somandine 219
Soprol 116
Spasfon 261
 spécialité pharmaceutique 3
 spectre d'action 55
Spir 125
 spiramycine 69
 spironolactone 97
Spréor 123
Stablon 153
Stagil 226, 243
 statine 244
 stavudine 78, 82
 sténose des artères rénales 94
Sulnox 161
 stimulants de la motricité 260
Stimu-LH 219
Stimu-TSH 219
 streptokinase 251
 stupéfiants 21
 subocclusions 226
 substrat 14
 sucralfate 259
Sufenta 184
 sufentanil 184
 sulfaméthizol 70
 sulfamides
 – antibactériens 70
 – hypoglycémisants 225, 241
 sulfasalazine 194
 sulfate de morphine 176-177
Sumatriptan 168
 sumatriptan 160
 suppositoires 33
Sutrefact 219
Surgam 187
Surgestone 233
 surveillance
 – d'une antibiothérapie 56
 – thérapeutique 52
Sustiva 82
Symbicort 124
 sympatholytiques
 – alpha 131
 – indirects 135
 sympathomimétiques

- alpha 129
- bêta 130
- indirects 134
- Synacthène 219
- syndrome
 - de Lyell 144
 - de sevrage 144
 - extrapyramidal 158
 - malin des neuroleptiques 158
- Synergisines 69
- Syntocinon 220
- système nerveux
 - cholinergique ou parasympathique 135
 - sympathique 127
- système rénine-angiotensine 94
- systèmes transdermiques 37-38

T

tacrine 136
 Tacrolimus 215
 Tagamet 258
 Tahor 244
 Taloxa 146
 Tamik 168
 tamoxifène 207
 tamsulosine 140
 tartrate d'ergotamine 159, 168
 Taxol 207
 Taxotène 207
 rebinafine 89
 Tégréto 144-145, 220
 Téresta 162
 Temgesic 171, 176
 tendinopathie 64
 Ténalife 155
 terbinafine 87
 terbutaline 123
 Tencin 167
 Terfluzine 157
 testostérone 232
 tests tuberculiniques 41
 tétracosactide 219
 théophylline 120
 Théralène 167
 thiazides 97
 diazolinédiones 227
 thiopental 183
 thiopropénazine 167
 thioridazine 157, 167
 thrombolytiques 251
 thrombopénies 247
 thromboses veineuses 250

thyroestimuline (TSH) 219
 thyrolibérine (TRH) 219
 tianeptine 153
 Ticlid 253
 ticlopidine 253
 Talcotil 187
 Tildiem 113
 tiocloamarol 249
 tocophérol 235
 Toframil 153-154, 163
 tolbutamide 225
 toloxatone 153
 Topalgic 171
 Topalgic/Contramal 176
 Tofrec 171
 torsades de pointe 86, 101
 toxicité

- cochléo-vestibulaire 57
- digestive 208
- hématologique 208

- traitement
- hormonal substitutif 196
- vitaminique D 197
- Tramadol 176
 Transdate 133
 trandolapril 111
 transaminases 236
 transcriptase inverse 77
 Transène 162
 Triatec 111
 triazolam 151, 161
 tricycliques 153
 trifluopérazine 157
 trihexyphénidyle 136
 Trileptal 146
 Trileptal 146
 triméthutine 261
 Tri-Minulet 233
 Trinipatch 114
 Trinitrine 114
 trinitrine 100
 triptans 159
 triptoréline 219
 Triostat 149
 Trolovol 194
 troubles
- du rythme 231, 263
- obsessionnels compulsifs (TOC) 154
- sexuels 153
- vasomoteurs 199
- tunnellisation 46
 tyramine 154

U

Ulcav 259
 ulcères intestinaux 226
 Ulmatar 240
 Umaline

- NPH 240
- profil 10, 20, 30, 40, 50 223
- rapide 240
- zinc 240
- - - composée 240

- Unicordium 113
 urapidil 141
 urapidil 131
 Urbanyl 162
 Urion 132
 urokinase 251
 urticaire 263

V

Valaciclovir 82
 Valium 162
 Vancocine 68
 vancomycine 68
 Varnolène 233
 Vastarel 114
 Vasten 236, 244
 venlafaxine 153, 166
 Ventoline 119, 122-123
 vérapamil 102, 109, 113
 Videx 78, 82
 Vidora 132, 168
 Vioxx 188
 Viracapt 80, 82
 Viramune 82
 Virlix 264
 virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 77
 Vistale 81
 vitamine 234

- A ou rétinol 235
- B1 234
- B12 234
- B2 234
- B3 234
- B5 234
- B6 149, 234
- B8 234
- B9 234
- C 234
- D 199, 235
- E ou tocophérol 235
- hydrosoluble 234

- K 235, 251
- K1 Roche 251
- liposoluble 235
- P 234
- Vogalène* 260
- voie
 - auriculaire 34
 - bucco-pharyngée 35
 - cutanée 37
 - d'abord centrale 46
 - épidurale 48
 - intra-artérielle 46
 - intra-articulaire 48
 - intracardiaque 48
 - intradermique 39
 - intramusculaire 40
 - intrarachidienne 46
 - intrathécale 46
 - intraveineuse 41
 - nasale 34
 - oculaire 35
 - orale 31
 - parentérale 39
 - percutanée 37

- perlinguale 32-33
- pulmonaire 35
- rectale 33
- sous-cutanée 39
- sublinguale 32
- transmuqueuse 32
- vaginale 33
- volontaires « sains » 7
- Volurène* 187, 202

W

- warfarine* 249

X

- Xanax* 162
- Xaral* 132
- Xylocaine* 184

Y

- yohimbine* 132

Z

- zalcitabine* 78

- zalcitabine* 82
- ZDV* 77
- Zedlar* 69
- Zelmax* 82
- Zénir* 78, 82
- Zestoretic* 111
- Zestril* 111
- Ziagen* 80
- zidovudine* 77, 82
- Zithromax* 69
- Zocor* 236, 244
- Zoladex* 207
- zolmitriptan* 160, 168
- Zoloft* 153, 165
- zolpidem* 151, 161
- Zoltron* 257
- Zomig* 160, 168
- Zonder* 195
- Zophren* 208, 260
- zopiclone* 151, 161
- Zovirax* 81
- Zyloric* 196
- Zyprexa* 158
- Zyrtec* 264

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

NOUVEAUX CAHIERS DE L'INFIRMIÈRE

Cette **troisième édition** du cahier n° 26 recouvre le programme du module de « Pharmacologie » du diplôme d'État ; ce cahier présente aussi, de façon transversale, l'ensemble des connaissances indispensables à la pratique infirmière.

L'ouvrage se divise en **deux parties** :

- ✓ la **pharmacologie générale** qui présente les aspects juridiques et réglementaires concernant les médicaments et leur usage, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique, les modes d'administration et de dispensation du médicament à l'hôpital, en soulignant le rôle de l'infirmière dans ce domaine ;
- ✓ les **grandes classes de médicaments** : antibiotiques, médicaments du système nerveux, anesthésiques, anti-inflammatoires, anticancéreux, hormones, anticoagulants, antiallergiques... Pour chaque classe, sont rappelés les principes du traitement, les spécialités utilisées et leurs caractéristiques.

Les **fiches de prescription, qui ont été complétées et mises à jour**, décrivent le rôle infirmier : administration, surveillance, pratique IDE, rôle éducatif de l'infirmière.

La compréhension et l'acquisition des connaissances sont facilitées par une **présentation tout en couleurs** :

- ✓ maquette en couleurs afin de mettre en valeur la structure du cours ;
- ✓ nombreux tableaux en couleurs afin de faciliter l'apprentissage des connaissances.

Des encadrés, intitulés « **Points clés** » sont insérés pour mettre en valeur les **connaissances incontournables**.

Et toujours, en fin d'ouvrage : **un cahier d'entraînement**, pour permettre à l'étudiant de tester ses connaissances et de s'entraîner à la résolution de cas concrets.

La collection de référence

- | | | |
|--|--|---|
| 1 Santé publique | 11 Pneumologie | 21 Urgences / Réanimation
Transfusion sanguine |
| 2 Concepts et théories, démarche de soins | 12 Rhumatologie / Orthopédie
Traumatologie | 22 Gynécologie / Obstétrique |
| 3 Démarches relationnelles et éducatives,
initiation et stratégies de recherche | 13 Psychiatrie I. Syndromes et maladies | 23 ORL / Stomatologie
Ophtalmologie |
| 4 Législation, éthique et déontologie,
responsabilité, organisation du travail | 14 Psychiatrie II. Prise en charge | 24 Dermatologie |
| 5 Hygiène | 15 Symptômes et pratique infirmière /
Fiches de soins | 25 Pédiatrie / Pédiopsychiatrie |
| 6 Sciences humaines | 16 Néphrologie / Urologie | 26 Pharmacologie |
| 7 Cardiologie | 17 Maladies infectieuses / VIH | 27 Anatomie / Physiologie |
| 8 Endocrinologie | 18 Neurologie | |
| 9 Diabétologie / Affections métaboliques | 19 Cancérologie / Hémopathies | |
| 10 Gastro-entérologie | 20 Gériatologie / Gériopsychiatrie | |

Retrouvez
tous les ouvrages Masson sur
www.masson.fr

978-2-294-07689-3



Copyrighted material